

UMSETZUNGEN VON 1,3-DIOXINONEN

Michael Jungkenn

1973

UMSETZUNGEN VON 1,3-DIOXINONEN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Michael Jungkenn
aus Rügenwalde

München 1973



1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. D. Stachel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Juli 1973

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Meiner Mutter und
meiner Frau
gewidmet

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. Hans-Dietrich Stachel

angefertigt.

Für die stets großzügige Förderung und Unterstützung dieser Arbeit spreche ich Herrn Professor Dr. H. -D. Stachel meinen herzlichen Dank aus.

Für die Bestimmung der Elementaranalysen und die Aufnahme der NMR-Spektren bin ich Frau I. Stekker zu großem Dank verpflichtet.

Inhaltsverzeichnis

Allgemeiner Teil

1. Einleitung
2. Herstellung der Dioxinone
3. Thermolyse der Dioxinone
4. Reaktionen des Bislactons mit Alkoholen
5. Reaktionen des Bislactons mit Aminen
6. Geometrische Isomere bei den γ -Alkyliden-Tetronsäuren
- 6.1 Vergleichsuntersuchungen
7. Cycloadditionen der Dioxinone mit Carbonylverbindungen
8. Cycloadditionen der Dioxinone mit Schiffischen Basen
9. Cycloadditionen der Dioxinone mit verschiedenen Dipolarophilen
- 9.1 Isocyanate
- 9.2 Cyanate
- 9.3 Senföle
- 9.4 Carbodiimide
- 9.5 Nitrile
- 9.6 Isonitrile
- 9.7 Dimethylformamidacetal
10. Umsetzungen der Dioxinone mit Enaminen
- 10.1 Enamine sekundärer Amine
- 10.2 Enamine primärer Amine
11. Umsetzungen der Dioxinone mit Aminen und Amiden
12. Zusammenfassung

Literaturverzeichnis

Experimenteller Teil

1. 2,2,6-Trimethyl-2H,4H-1,3-dioxin-4-on (1)
2. 2,2-Dimethyl-6-oxo-2H,6H-1,3-dioxin-4-carbonsäure (3)
3. Bis- [2,2-dimethyl-2H,4H-1,3-dioxin-4-on-6-yl] (4)
4. 2,2-Dimethyl-4-oxo-1,3-dioxolan-5-ylidenessigsäure (8)
5. 2,2-Dimethyl-4-oxo-1,3-dioxolan-5-ylidenessigsäure-methylester (9)
6. 2,2-Dimethyl-6-oxo-2H,6H-1,3-dioxin-4-carbonsäure-methylester (10)
7. 2,5-Dihydro-furo- [3,2-b] -furan-2,5-dion (11)
8. 6a-Hydroxy-2,5-dioxo-2,5,6,6a-tetrahydro-furo [3,2-b] -furan-6-(dimethyl-schwefel)-ylid (14)
9. Pulvinsäure (15)
10. Bis- [2,2-dimethyl-2H,4H-1,3-dioxin-4-thion-6-yl] (17)
11. (3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester (19)
12. (3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäureäthylester (21)
13. (3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäure-n-butylester (22)
14. (3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäureisopropylester (23)
15. (3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethoxy-äthylester (24)
16. (3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäurebenzylester (25)
17. (3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäureanilid (26)

18. (3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäureamid (27)
19. (3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäure-n-butylamid (28)
20. (3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäurebenzylamid (29)
21. (3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäure-morpholid (30)
22. 1,4-Dibenzyl-3a,6a-dihydroxy-pyrrolidino- [3,2-b] -pyrrolidin-2,5-dion (32)
23. 1,4-Dibenzyl-2,5-dihydro-pyrro- [3,2-b] -pyrrol-2,5-dion (33)
24. (3-Methoxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester (34)
25. (1-Benzyl-2-hydroxy-3-methoxy-5-oxo-3-pyrrolin-2-yl)-essigsäuremethylester (35)
26. (3-Methoxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester (41)
27. (3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäure(43)
28. (3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäures Natrium (44)
29. 4,4'-Methylen-bis-(3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden-essigsäuremethylester) (46)
30. 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-diyliden-diessigsäure (48)
31. 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-diyliden-diessigsäuredimethylester (49)
32. (3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäure-anilid (51)

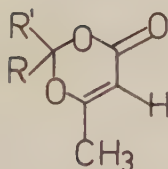
33. (3-Methoxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäureanilid (52)
34. (3-Methoxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäureanilid (53)
35. 2,2-Pentamethylen-6-methyl-2H,4H-1,3-dioxin-4-on (59)
36. Bis- [2,2-pentamethylen-2H,4H-1,3-dioxin-4-on-6-yl] (60)
37. 2,2-Pentamethylen-6-oxo-2H,6H-1,3-dioxin-4-carbonsäure-methylester (61)
38. Bis- [2-phenyl-2H,4H-1,3-dioxin-4-on-6-yl] (62)
39. 6-Oxo-2-phenyl-2H,6H-1,3-dioxin-4-carbonsäuremethylester (63)
40. Bis- [2-(4-chlorphenyl)-2H,4H-1,3-dioxin-4-on-6-yl] (64)
41. 6-Oxo-2-(4-chlorphenyl)-2H,6H-1,3-dioxin-4-carbon-säuremethylester (65)
42. 6-Methyl-2-trichlormethyl-2H,4H-1,3-dioxin-4-on (66)
43. Bis- [2-trichlormethyl-2H,4H-1,3-dioxin-4-on-6-yl] (67)
44. 6-Oxo-2-trichlormethyl-2H,6H-1,3-dioxin-4-carbonsäuremethylester (68)
45. 2,6-Dimethyl-2-phenyl-2H,4H-1,3-dioxin-4-on (69)
46. 3-Acetyl-cumarin (70)
47. 1-Acetoacetoxy-resorcin (71)
48. β -Methylumbelliferon (72)
49. Bis- [2,3-diphenyl-3,4-dihydro-2H-1,3-oxazin-4-on-6-yl] (73)
50. 4-Oxo-2,3-diphenyl-3,4-dihydro-2H-1,3-oxazin-6-carbonsäure-methylester (74)
51. 3-Hydroxy-4-oxo-2-phenyl-3,4-dihydro-2H-1,3-oxazin-6-carbon-säuremethylester (75)

52. 6-Methyl-3-phenyl-3,4-dihydro-2H-1,3-oxazin-2,4-dion (76)
53. Bis- [3-phenyl-3,4-dihydro-2H-1,3-oxazin-2,4-dion-6-yl] (77)
54. 2,4-Dioxo-3-phenyl-3,4-dihydro-2H-1,3-oxazin-6-carbonsäure-methylester (78)
55. Bis- [3-cyclohexyl-3,4-dihydro-2H-1,3-oxazin-2,4-dion-6-yl] (79)
56. 6-Methyl-3-cyclohexyl-3,4-dihydro-2H-1,3-oxazin-2,4-dion (80)
57. 3-Cyclohexyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-1,3-oxazin-6-carbonsäuremethylester (81)
58. Ketipinsäure-di-tert.-butylester (82)
59. Bis- [3-cyclohexyl-2-cyclohexylimino-3,4-dihydro-2H-1,3-oxazin-4-on-6-yl] (84)
60. N-(3-Isopropyl-2-isopropylimino-4-oxo-3,4-dihydro-2H-1,3-oxazin-6-carbonyl)-N,N'-diisopropyl-harnstoff (87)
61. N-(3-Cyclohexyl-2-cyclohexylimino-4-oxo-3,4-dihydro-2H-1,3-oxazin-6-carbonyl)-N,N'-dicyclohexyl-harnstoff (88)
62. 2-Dimethylamino-6-methyl-4H-1,3-oxazin-4-on (90)
63. 2-Dimethylamino-4-oxo-4H-1,3-oxazin-6-carbonsäuremethylester (92)
64. Bis- [2-cyclohexylimino-2,3-dihydro-furan-3-on-5-yl] (93)
65. 4,5-Diacetoxy-2,7-dioxo-octa-3,5-dien-1,8-disäure-bis-cyclohexylamid (94)
66. 2,4,5,7-Tetraoxo-octan-1,8-disäure-cyclohexylamid (95)
67. 4,5-Dibenzylamino-2,7-dioxo-octa-3,5-dien-1,8-disäure-bis-cyclohexylamid (96)
68. 3-Acetyl-3-cyclohexylimino-methyl-6-methyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2,4-dion (97)
69. 2-Dimethylamino-2-methoxy-5-methyl-2,3-dihydrofuran-3-on (98)

70. 2-Methyl-5,6,7,8-tetrahydro-chromon (99)
71. 5,6,7,8-Tetrahydro-chromon-2-carbonsäure-morpholid (100)
72. 6-Methyl-4-pyron-2,3-dicarbonssäure-dimethylester (101)
73. 4-Pyron-2,3,6-tricarbonssäure-trimethylester (102)
74. Bis- [2,3-bis-methoxycarbonyl-4-pyron-6-yl] (103)
75. 2,6-Dimethyl-1-phenyl-4-pyridon-3-carbonsäuremethylester (104)
76. Acetessigsäureanilid (105)
77. 3-Anilino-1-phenyl-3-maleinimid (107)
78. 4-Methyl-2,3-dihydro-1H-benzo [b] -1,5-diazepin-2-on (108)
79. Bis- [2,3-dihydro-1H-benzo [b] -1,5-diazepin-2-on-4-yl] (110)
80. 6,6'-Bis-urazil (111)
81. 6,6'-Bis-(2-thiourazil) (112)
82. N-(3-Methoxycarbonyl-3-oxo-propionyl)-thioharnstoff (113)

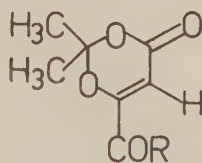
1. Einleitung

Die Reaktion von Diketen mit Ketonen in Gegenwart saurer Katalysatoren ergibt 1,3-Dioxinon-(4) Derivate 1 ^{1, 2, 3)}. Die gleichen Verbindungen erhält man, wenn man Acetoacetylchlorid ⁴⁾ bei tiefen Temperaturen in den betreffenden Ketonen löst und auf Zimmertemperatur erwärmt. Bei der Umsetzung von Oxalylchlorid und Keten in Anwesenheit von Aceton erhält man je nach Reaktionsbedingungen das Dioxinon 2 (nach Hydrolyse die Carbonsäure 3) oder das Bis-Dioxinon 4.



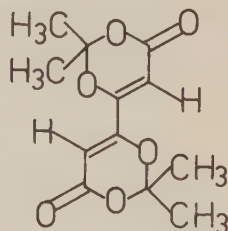
1 (247 nm) ^{o)}

z.B. R=R=CH₃



2 R=Cl

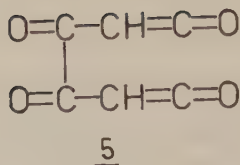
3 R=OH (269 nm)



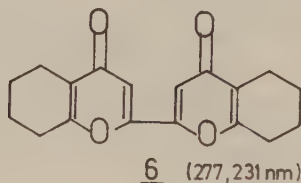
4 (297 nm)

Dioxinone wurden auch aus Salicylsäurechlorid ⁵⁾, Malonylchlorid ⁶⁾ und anderen geeigneten Säurechloriden erhalten ⁷⁾. Die Dioxinone sind als "stabilisierte Acylketene" aufzufassen, die durch Keton-Abspaltung in ihre reaktiven Formen übergehen. Von besonderem Interesse ist die Verbindung 4, die nach Verlust von 2 Mol Aceton das nicht bekannte Oxalyl-bisketen 5 bilden sollte.

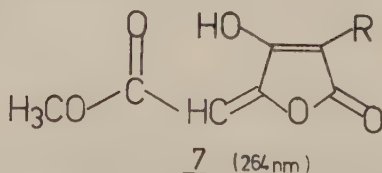
^{o)} Die Spektraldaten in dieser Arbeit beziehen sich, soweit nichts anderes angegeben ist, bei den UV-Spektren auf methanolische Lösungen und bei den IR-Spektren auf KBr-Preßlinge.



Die thermische Abspaltung von Aceton aus 4 wurde bisher noch nicht untersucht, wohl aber die Eliminierung von Aceton bei den Umsetzungen von 4 mit Nucleophilen, von denen einige erwähnt seien. Setzt man 4 z. B. mit Enaminen ⁸⁾ um, so erhält man 6,6'-Bis-pyrone-(4). In der Literatur findet man für diese Umsetzung zwei Beispiele, darunter die Bildung des Bistetrahydrochromons 6 mit 1-Piperidinocyclohexen.



Wie H.D. Stachel zeigen konnte, eignet sich 4 zur Darstellung der verschiedensten Derivate der Ketipinsäure ⁹⁾. Läßt man Alkoholat auf 4 einwirken, so erhält man das Dinatriumsalz des Ketipinsäureesters. Dieses kann mit Alkylhalogeniden zur Umsetzung gebracht werden und liefert unter Lactonisierung α -alkylierte γ -Alkyldientetronsäuren 7 ¹⁰⁾.



Die Umsetzung von 4 mit Aminen ergibt Bisamide der Ketipinsäure. Die Derivate der Ketipinsäure sind häufig zu Folgereaktionen, z. B. Ringschlußreaktionen, befähigt.

Im folgenden wird hauptsächlich von Untersuchungen über die thermische Eliminierung von Aceton aus einigen Dioxinonen berichtet.

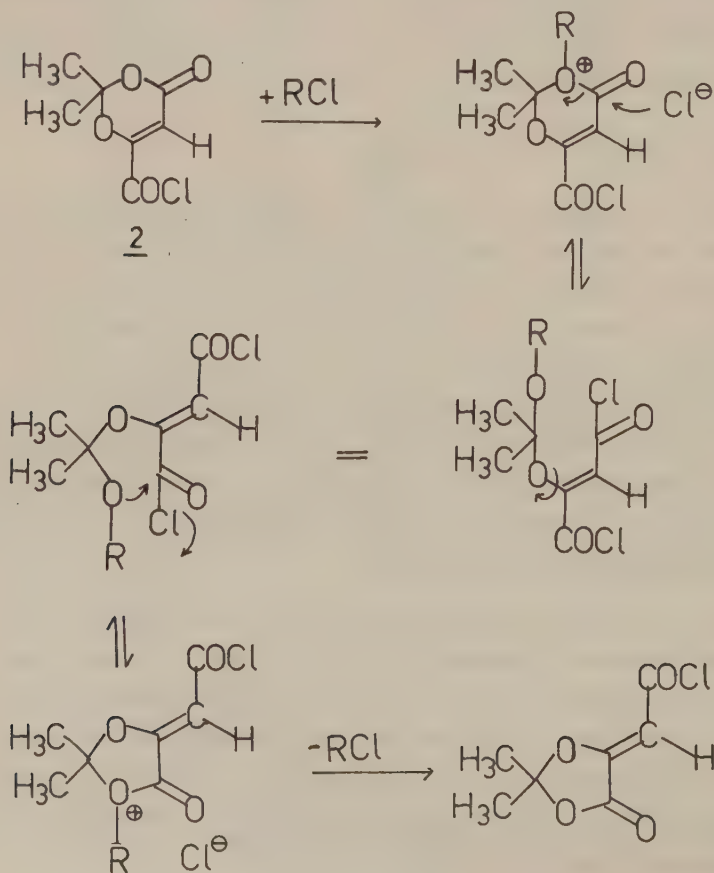
Die Thermolyse liefert in einem begrenzten Temperaturbereich die frei nicht bekannten Acylketene. Diese sind auf Grund ihrer Struktur und Reaktionsfähigkeit in der Lage, mit geeigneten Dipolarophilen Additionsreaktionen einzugehen. Reaktionen dieses Typs sind in der Literatur kürzlich beschrieben worden ¹¹⁾.

2. Herstellung der Dioxinone

Zu den Untersuchungen wurden die Dioxinone 1, 3 und 4 verwendet. Die Herstellung von 1 aus Diketen, Aceton und einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure ist in der Literatur beschrieben. 4 ist zwar ebenfalls literaturbekannt, jedoch ohne präparative Einzelheiten. Bei der Umsetzung von Oxalylchlorid, Aceton und Keten erhält man je nach Wahl der Reaktionstemperatur die Dioxinone 2 oder 4. Bei - 30 °C isoliert man ausschließlich 2. Es wurde nicht versucht, das flüssige Produkt zu destillieren; durch Stehenlassen an der Luft wird die kristalline Carbonsäure 3 erhalten. Bei Raumtemperatur reagiert 2 mit Keten und Aceton weiter zum Bis-Dioxinon 4.

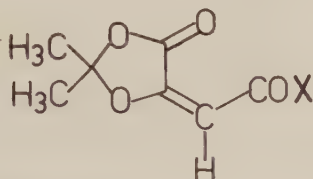
Bei der Herstellung von 3 wurde verschiedentlich als Nebenprodukt eine weitere Verbindung erhalten, die sich als 3-Isomeres erwies. Die Spektren deuten auf das Vorliegen des Dioxolanons 8 hin. Entsprechend der Vinylester-Struktur von 8 findet man die Carbonylabsorption bei wesentlich höherer Frequenz als bei 3, nämlich bei 1810 cm^{-1} . Da die Mengen an Nebenprodukt 8 schwankten, mußten die Bedingungen seiner Entstehung festgestellt werden.

Leitet man Keten bei -30°C in das Reaktionsgemisch ein, so erhält man nach Hydrolyse nur 3. Bei weiterem Einleiten von Keten in denselben Ansatz bei Raumtemperatur fällt 4 aus. Aus der Mutterlauge wird nach Hydrolyse kein 3 sondern 20 - 30 % 8 isoliert. Somit entsteht 8 nicht direkt, sondern offensichtlich durch Umlagerung von primär gebildetem 2 bei Raumtemperatur. Die Umlagerung könnte durch den bei der Umsetzung entstehenden Chlorwasserstoff oder durch überschüssiges Oxalylchlorid katalysiert werden gemäß der Formulierung: ($\text{RCl} = \text{HCl}$ oder ClCO-COCl).



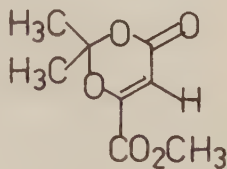
Während beim Einleiten von HCl in eine Lösung von 2 in abs. Äther kein 8 erhalten werden konnte, wurde 3 mit Oxalylchlorid in Chloroform oder Äther als Lösungsmittel und anschließender Hydrolyse quantitativ in 8 übergeführt.

In den NMR-Spektren unterscheiden sich die Isomeren 3 und 8 wenig. So weist 8 in d_6 -Aceton nur zwei Signale im Integralverhältnis 1 : 6 auf δ (5,64s; 1,8s). Ein Signal für ein saures Proton war nicht zu sehen. Es ließ sich jedoch durch Umsetzung mit Diazomethan zu 9 nachweisen; 9 schmilzt ca. 40 °C höher als der isomere Methylester 10 (2 : R = OCH₃).



8 X=OH (258 nm)

9 X=OCH₃ (259 nm)



10 (268 nm)

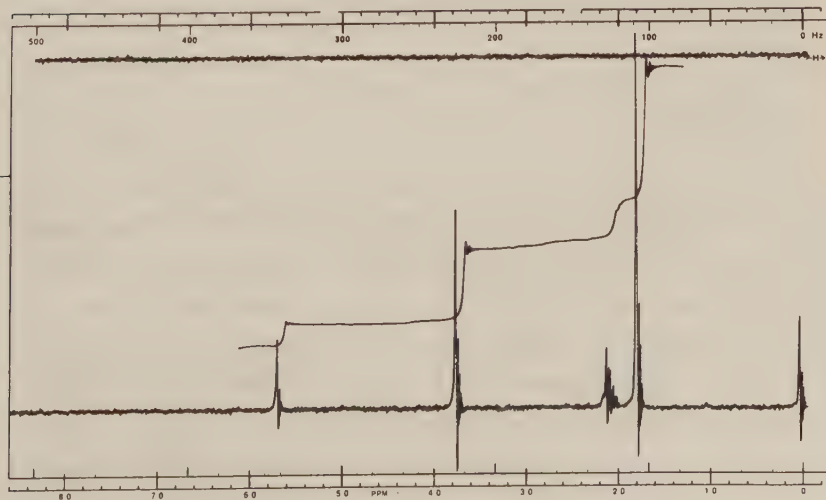


Abb. 1: NMR-Spektrum von 9 in d_6 -Aceton

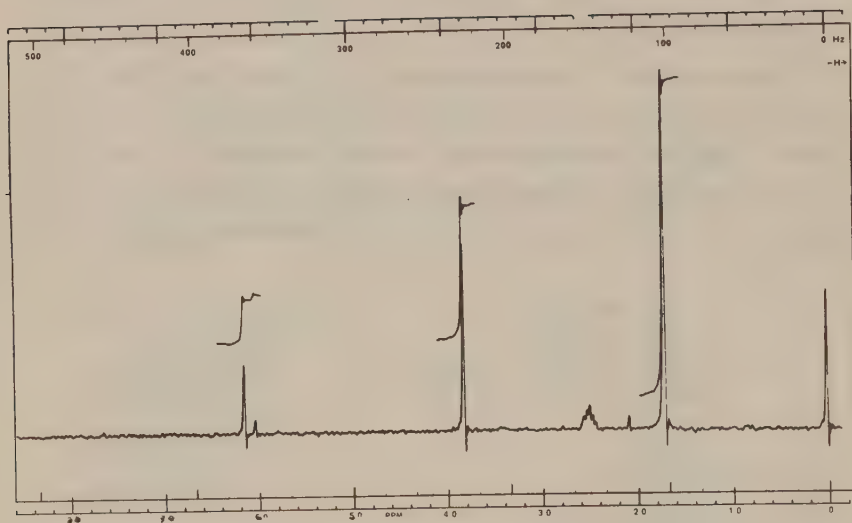
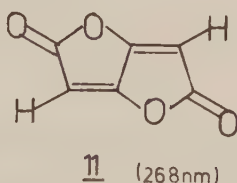
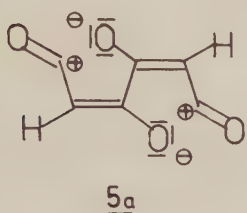


Abb. 2: NMR-Spektrum von 10 in d_6 -DMSO

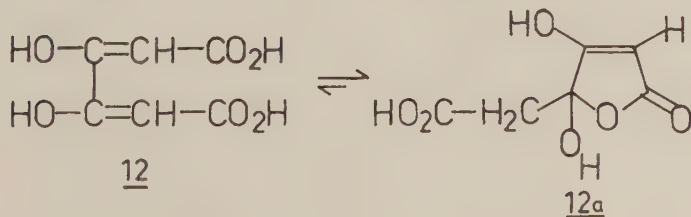
3. Thermolyse der Dioxinone

Die erste Untersuchung galt der Frage, ob aus 4 Oxalyl-bisketen 5 erhalten werden kann, bzw. in welcher Weise es sich bei Abwesenheit eines Reaktionspartners stabilisiert. Als zur Thermolyse geeignetes Lösungsmittel erwies sich Toluol. Nach zweistündigem Erhitzen isolierte man ein gelbes Produkt, das sich nicht umkristallisieren ließ. Die Reinigung gelang jedoch durch Sublimation. Die erhaltene farblose Substanz hat die Zusammensetzung $C_6H_2O_4$, wie sich aus der Elementaranalyse und dem Massenspektrum ergab. Es konnte sich somit um Oxalyl-bisketen 5 handeln.

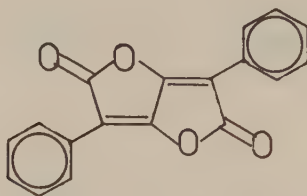
Dies ließ sich jedoch an Hand des IR-Spektrums ausschließen. In KBr wurde ein linienarmes, auf eine symmetrische Verbindung hindeutendes Spektrum mit Absorptionen im Doppelbindungsbereich bei 1830, 1640 und 1615 cm^{-1} erhalten. Diese Banden ließen sich allenfalls mit der zwitterionischen Grenzform von Oxalyl-bisketen 5a in Zusammenhang bringen. Wahrscheinlicher ist jedoch das Vorliegen des "valenzisomeren Oxalyl-bisketens" 11, dessen Bildung aus der Grenzform 5a leicht verständlich ist.



Die angegebenen Banden des IR-Spektrums können der Carbonylschwingung in einem 5-Ring-Vinyllacton (1830 cm^{-1}) und den beiden Dienabsorptionen (1640 und 1615 cm^{-1}) zugeordnet werden. Das NMR-Spektrum, in CDCl_3 gemessen, zeigt nur ein Singulett bei δ 5,63; eine Aufspaltung die auf ein Gleichgewicht zwischen 11 und 5a im Sinne "aktiver Valenzisomerie" hingewiesen hätte, wurde (in deuteriertem Dioxan) bis 90 °C nicht beobachtet. 11 ist somit eher als Bislacton der Ketipinsäure 12 denn als Oxalyl-bisketen zu formulieren.



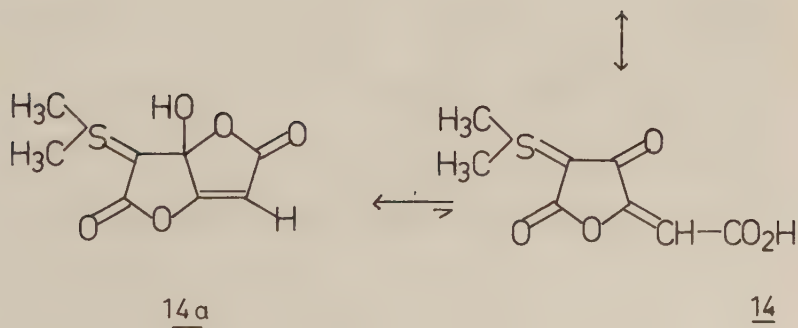
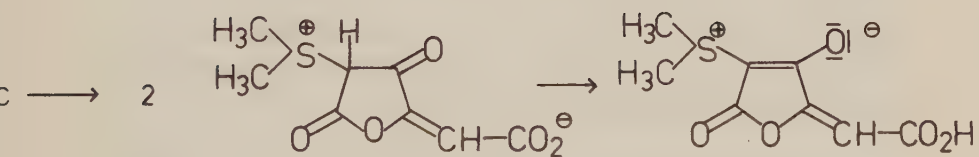
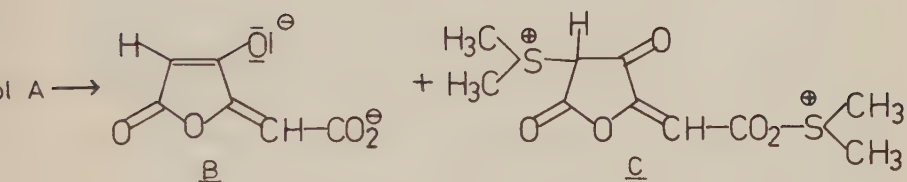
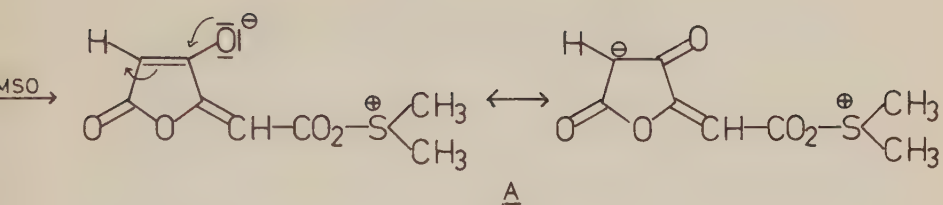
Freie Ketipinsäure 12 liegt nach Angaben der Literatur zum größten Teil als Enol-Lacton (Tetronsäure 12a) vor. Das Bislacton ist bisher nicht beschrieben worden, wohl aber ist ein Derivat bekannt, das "Pulvin-säurelacton" 13 ¹²⁾.



13 (373 nm)

Beim Versuch, das NMR-Spektrum von 11 in d_6 -DMSO aufzunehmen, wurde beim Lösen Erwärmung beobachtet; nach einiger Zeit fiel ein farbloser, chromatographisch reiner Niederschlag einer neuen Substanz aus. Wiederholt man den Versuch mit nicht deuteriertem DMSO und nimmt ein NMR-Spektrum vom Umsetzungsprodukt in heißem d_6 -DMSO auf, so erkennt man zwei Signale bei δ 6,0 (s, 1H) und 3,2 (s, 6H). Die Analyse zeigt, daß Schwefel in der neuen Verbindung enthalten ist; die Berechnung ergibt die Summenformel $C_8H_8O_5S_1$. Somit haben 11 und DMSO im Molverhältnis 1 : 1 miteinander reagiert.

Unter Berücksichtigung des NMR-Spektrums (1 Vinyl-H) und der Löslichkeit in Natriumbikarbonatlösung unter CO_2 -Entwicklung, kommt für das Umsetzungsprodukt die Tetronsäurestruktur 14 in Frage. 14 kann wie folgt - analog der Pummerer-Reaktion ¹³⁾ - entstanden sein.



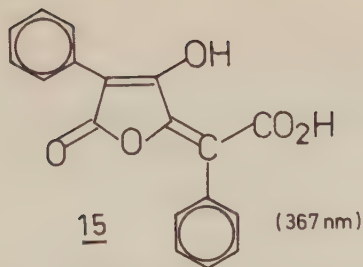
Die Carbonylabsorption der neuen Verbindung ist gegenüber der Ausgangsverbindung um 50 cm^{-1} auf 1780 cm^{-1} erniedrigt.

Doch fehlen im IR-Spektrum die typischen Banden für dimere Carboxylgruppen, so daß die neue Substanz wahrscheinlich überwiegend als Bis-lacton 14a vorliegt. Damit steht in Einklang, daß das Ylid in Methanol FeCl_3 -negativ ist. Zur Erklärung der Bikarbonatlöslichkeit müßte ein mobiles Gleichgewicht mit 14 angenommen werden. Im NMR-Spektrum war weder eine alkoholische noch eine saure OH-Gruppe zu erkennen. Bei Versuchen diese Gruppen durch Acetylierung mit Acetanhydrid bzw. durch Umsetzung mit Diazomethan nachzuweisen wurde keine Reaktion beobachtet.

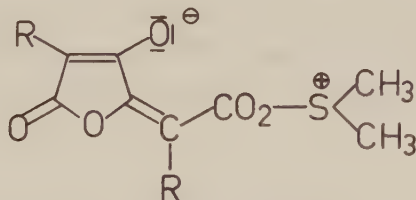
In der Literatur ist als Nachweis von Schwefelyliden die Umsetzung mit Triphenylphosphin angegeben ¹⁴⁾; dabei erhält man Triphenylphosphinsulfid. Läßt man 14 unter den angegebenen Bedingungen reagieren, so kann Triphenylphosphinsulfid durch Sublimation isoliert werden. Dies kann als weiterer Hinweis für die Richtigkeit der angegebenen Strukturen 14 bzw. 14a gewertet werden. Zur Kontrolle wurde noch versucht, Pulvinsäurelacton 13 mit DMSO zur Umsetzung zu bringen. Eine analoge Reaktion wie beim Bislacton 11 konnte hier nicht stattfinden. Diese Erwartung wurde durch das Experiment bestätigt. Man macht dabei jedoch eine interessante Beobachtung.

Das NMR-Spektrum von 13 in d_6 -DMSO läßt ein durch D_2O austauschbares Signal bei $\delta\ 11,3$ erkennen. Die Vermutung, daß Pulvinsäure 15 vorliegt, wird durch die Elementaranalyse und die Methylierbarkeit des mit Wasser gefällten Produktes zu Vulpinsäuremethylether CH_3 -20 bestätigt.

Die leichte Hydrolyse ist überraschend, weil beim Kochen von 13 nur mit Wasser Pulvinsäurelacton unverändert zurückgenommen wird.

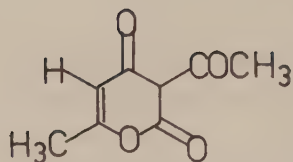


Setzt man einer Suspension von 13 in Methanol einige Tropfen DMSO zu, so wird nach Erwärmen Vulpinsäure 20 quantitativ isoliert. Kocht man 13 nur in Methanol, so tritt keine Reaktion ein. Die Erklärung für diese beiden Reaktionen liegt wohl darin, daß 13 ebenfalls mit DMSO (analog dem Primärprodukt aus 11 und DMSO) zu einem Acyloxysulfoniumsalz reagiert, das leicht Sekundärreaktionen unterliegt.



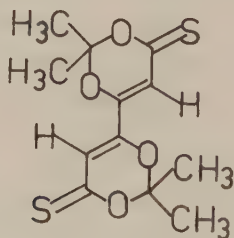
Im Falle von 13 erhält man in Gegenwart von Wasser oder Methanol 15 oder 20.

Da die Pyrolyse von 4 zu interessanten Ergebnissen führte, wurde diese Reaktion auch auf die anderen beiden Dioxinone übertragen. Thermolysiert man 1 unter den gleichen Bedingungen wie für 4 beschrieben, so entsteht intermediär Acetylketen, das sich erwartungsgemäß zu Dehydracetsäure 16 dimerisiert ¹⁾.



16 (310,228 nm)

Analog sollte die Thermolyse des Adduktes 10 ($R = OCH_3$) verlaufen. Es konnte jedoch in diesem Falle keine einheitliche Verbindung isoliert werden. Wie das Ausbleiben einer $FeCl_3$ -Reaktion zeigte, dürfte ein Dehydracetsäureanalogon nicht entstanden sein. Im Hinblick auf die Möglichkeit, auf analogem Wege zu Acylthioketenen bzw. deren Umsetzungsprodukten zu kommen, interessierte uns die Darstellung der analogen Dioxin-thione. Daß der Austausch des Carbonylsauerstoffs der Dioxinone gegen Schwefel auf dem üblichen Wege ^{15, 16)} prinzipiell möglich ist, zeigt die Herstellung von 17 aus 4.



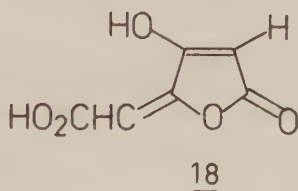
17 (385 nm)

Erwartungsgemäß fehlt die CO-Bande im IR-Spektrum von 17 ¹⁷⁾. Das UV-Maximum der roten Substanz ist gegenüber der Ausgangsverbindung um 70 nm bathochrom verschoben. Dies entspricht der Verschiebung der UV-Maxima, die beim Übergang von 4-Pyronen zu 4-Thiopyronen gemessen wurde ^{18, 19)}. Das NMR-Spektrum steht mit der angegebenen Struktur in Einklang und weist wie 4 zwei Signale bei

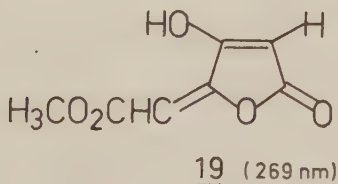
δ 6,8 (s, 2H) und 1,8 (s, 12H) auf. Da die Ausbeute an 17 bei den ersten Versuchen recht schwankend war, wurde die Substanz zunächst nicht in die Untersuchung einbezogen; dies soll Gegenstand einer späteren Arbeit sein.

4. Reaktionen des Bislactons mit Alkoholen

Löst man das Bislacton 11 in methanolischer FeCl_3 -Lösung, so ist die Reaktion zunächst negativ. Nach wenigen Sekunden wird die Lösung jedoch rot, was mit der Aufspaltung eines Lactonringes zu 18 zu erklären ist. Auf die Isolierung von 18 wird später noch eingegangen.



Daß die Hydrolyse bereits in der Kälte stattfindet, weist auf eine große Reaktivität des Bislactons hin. Erwärmt man 11 in Methanol, so kristallisiert der Ester 19 aus.

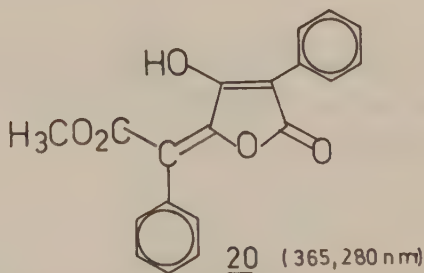


Bemerkenswert sind Leichtigkeit und Vollständigkeit dieser Umsetzung; die Ausbeute an β -Hydroxy- γ -carbomethoxymethylen-butenolid beträgt

fast 100 %. Ein Ester dieser Struktur ist bereits beschrieben, allerdings sind IR- und NMR-Spektren nicht angegeben. Das Vorliegen von 19 geht aus dem IR-Spektrum hervor. Die OH-Bande ist flach ausgebildet, was auf das Vorliegen intermolekularer Wasserstoffbrücken hinweist. Die Vinylesterabsorption liegt bei 1788, die Estercarbonylbande bei 1720 cm^{-1} . Sonst treten im Doppelbindungsbereich noch zwei weitere Absorptionen bei 1680 und 1630 cm^{-1} auf, die wohl auf die Dienstruktur zurückzuführen sind. Analyse und NMR-Spektrum stimmen mit der Formulierung 19 überein.

Die in der Literatur beschriebene Substanz ²⁰⁾ weist einen anderen Schmelzpunkt und ein etwas anderes UV-Absorptionsmaximum (266 nm) auf. Es dürfte sich um das geometrische Isomere von 19 handeln. Die Isomerie wird später zusammenhängend diskutiert.

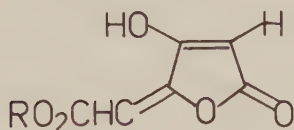
Bei der Verbindung 19 handelt es sich um eine 7-Alkyldidentetronsäure. Verbindungen dieser Art kommen als Inhaltsstoffe einiger Flechtenarten vor. Beispiele sind die Vulpinsäure ^{21, 22)} 20 und die Pinastrinsäure ^{23, 24 a, b)}.



Vulpinsäure ist Diphenyl-19. Trotz ausgeprägter antibakterieller Wirkung, besonders gegen *Mycobacterium tuberculosis* ²⁵⁾, kommt ihr ein pharmakologisches Interesse nicht zu. Vulpinsäure ist zu toxisch, um in der Humanmedizin Verwendung zu finden. Die Giftwirkung ²⁶⁾ besteht in der Lähmung von Atmung und Herztätigkeit. Gerade die starken physiologischen Wirkungen lassen jedoch die Alkyldidentetron-

säuren ganz allgemein als interessant erscheinen.

Es galt daher zu prüfen, ob der neue Syntheseweg die Herstellung neuer Tetrone Säuren erlaubt. Zu diesem Zweck wurden sechs Alkohole mit dem Bislacton 11 zur Umsetzung gebracht. Die Reaktionsprodukte zeichneten sich durch Kristallisationsfreudigkeit aus und konnten in guten Ausbeuten isoliert werden. Die Endprodukte sind folgender Tabelle zu entnehmen.



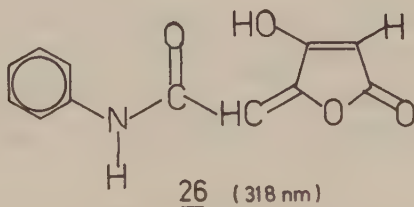
19, 21 – 25

	R	UV-Max.
<u>19</u>	CH ₃	269 nm
<u>21</u>	CH ₃ -CH ₂	272 nm
<u>22</u>	CH ₃ -(CH ₂) ₃	273 nm
<u>23</u>	(CH ₃) ₂ -CH	271 nm
<u>24</u>	CH ₃ -O-(CH ₂) ₂	272 nm
<u>25</u>	Ph-CH ₂	273 nm

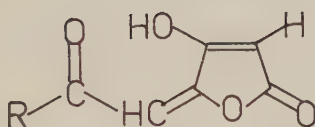
Tabelle 1

5. Reaktionen des Bislactons mit Aminen

Ebenso wie mit Alkoholen reagiert 11 mit Aminen unter Aufspaltung eines Lactonringes. Die Reaktionen verlaufen häufig exotherm und die Ansätze verfärben sich nach Dunkelgelb bis Rot. Aus den entstandenen Ammoniumsalzen werden durch Ansäuern die entsprechenden Amide der Alkylidentetronsäuren als gelbe Produkte isoliert. Die Umsetzung von 11 mit Anilin ergibt 26.



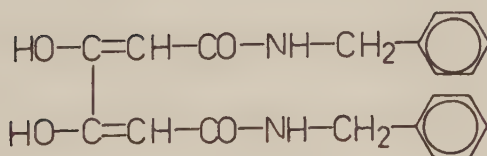
Das Vorliegen der angenommenen Struktur wurde durch die Elementaranalyse, das IR-Spektrum (Banden bei 3600-OH, 3340-NH, 1760-Lacton-carbonyl, 1680-Amid I, 1630-Doppelbindung, 1550-Amid II) und das NMR-Spektrum bestätigt. In der folgenden Tabelle sind die auf analogem Wege neu hergestellten Amide aufgeführt. Dabei bleibt die Reaktion unter den angewandten Bedingungen meist auf der Stufe der Tetronsäure stehen; die Stabilität des Lactonringes der Tetronsäure geht auf das Vorliegen mesomeriestabilsierter Anionen bei den Umsetzungen mit Aminen zurück. Weiterreaktion der Tetronsäure zum Ketipinsäure-diamid 31 wurde jedoch bei längerem Sieden von 11 mit einem Überschuß von Benzylamin in tert. Butanol beobachtet.



27 – 30

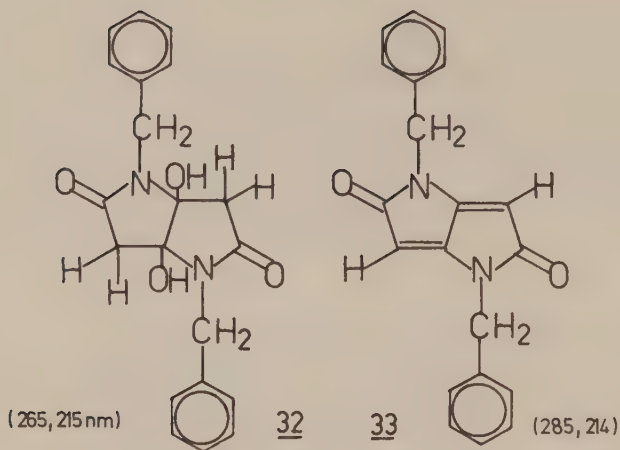
	R	UV-Max.
<u>27</u>	NH ₂	267 nm
<u>28</u>	NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	274 nm
<u>29</u>	NH-CH ₂ -Ph	278 nm
<u>30</u>	Morpholino	289 nm

Tabelle 2



31

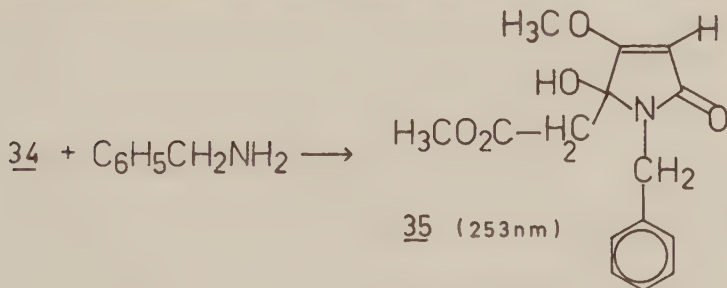
Das Diamid 31 liegt allerdings nicht offenkettig vor, sondern als Bis-lactam 32. Dies zeigt sich im IR-Spektrum, das scharfe Banden bei 3260 und 1670 cm⁻¹ aufweist, im NMR-Spektrum sowie im negativen Ausfall der FeCl₃-Reaktion in Methanol.



Dies entspricht dem Verhalten des Bisanilids der Ketipinsäure, dem nach Literaturangaben ^{27, 28)} ebenfalls Bislactamstruktur zukommt, weil sich daraus leicht zwei Äquivalente Wasser abspalten ließen. Ganz analog dazu konnte 32 mit Acetanhydrid/Schwefelsäure in DMF zum ungesättigten Bislactam 33 umgesetzt werden. Dieses zeigt im IR-Spektrum keine OH-Gruppen mehr; eine scharfe Absorption bei 3100 cm^{-1} ist wohl den Vinylprotonen zuzuordnen. Die Lactamcarbonylabsorption wird bei 1710 cm^{-1} beobachtet. Das in CDCl_3 aufgenommene NMR-Spektrum zeigt die Anwesenheit von drei Protonenarten im erwarteten Flächenverhältnis 5 : 2 : 1; das Signal der beiden Vinylprotonen bei $\delta\ 4,8$ ist nicht aufgespalten. 32 kann auch direkt aus dem Dioxinon 4 mit Benzylamin erhalten werden. Es entsteht jedoch ein schmieriges Produkt, aus dem erst schichtchromatographisch 32 rein erhältlich ist.

Versuche, einen Lactamring von 33 durch neuerliche Einwirkung von Aminen zur monocyclischen Tetramsäure oder zum Diamid der Bisalkylaminomuconsäure aufzuspalten, blieben bis jetzt erfolglos. Vermutlich ist dieser Mißerfolg auf die größere Stabilität der Amidbindung gegenüber der Lactongruppierung zurückzuführen.

Die beschriebene Reaktionsfolge 11 - 32 - 33 führte zu der Frage, ob man nicht auf analogem Wege allgemein Tetronsäuren in Tetramsäuren ^{29, 30)} umwandeln könne. Eine geeignete Ausgangsverbindung schien der Methyläther von 19 (34) zu sein. Kocht man 34 mit Benzylamin, so erhält man ein neues Produkt. Nach der Elementaranalyse war die beabsichtigte Aminolyse des Lactonringes eingetreten. Wegen der fehlenden FeCl_3 -Reaktion konnte es sich aber nicht um ein offenkettiges Ketipinsäure-Derivat handeln; wahrscheinlich lag das Lactam 35 vor.



Das IR-Spektrum zeigt eine OH-Absorption bei 3100 cm^{-1} ; die Vinyl-esterbande von 34 bei 1790 cm^{-1} fehlt. Dagegen ist die Estercarbonylbande nach kürzeren Wellenlängen verschoben und liegt jetzt bei 1740 cm^{-1} , im Bereich normaler Carbonsäureverbindungen. Die Lactamabsorption ist verbreitert und reicht von $1670 - 1640\text{ cm}^{-1}$. Das NMR-Spektrum weist alle sieben Protonenarten auf und bestätigt die angenommene Struktur.

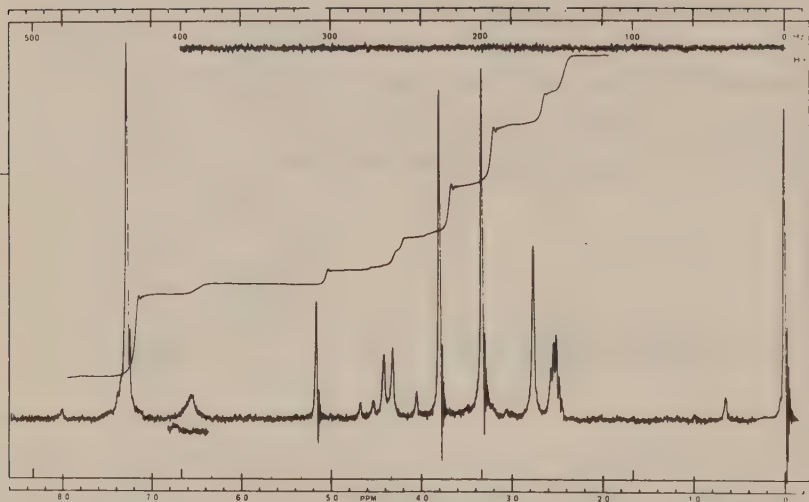
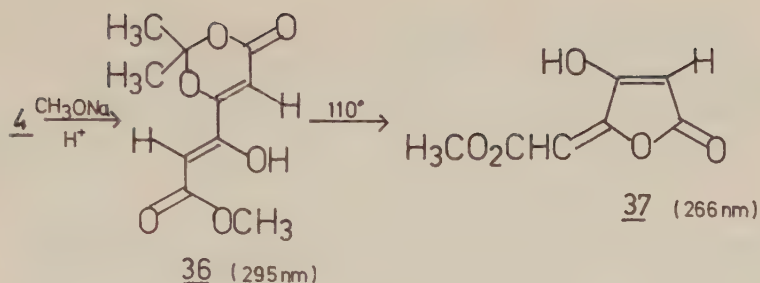


Abb. 3: NMR-Spektrum von 35 in d_6 -DMSO

35 ist bereits eine Tetramsäure. Die Überführung in das γ -Alkyliden-Derivat, analog der Reaktion 32 - 33, glückte jedoch nicht; bei der Behandlung von 35 mit Acetanhydrid/ H_2SO_4 entstand kein einheitliches Produkt.

6. Geometrische Isomere bei den γ -Alkyliden-Tetronsäuren

Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß von 19 eine isomere Verbindung beschrieben ist, die auf folgendem Wege hergestellt wurde ²⁰⁾.



Die beiden Isomeren haben verschiedene IR-Spektren. Bei 37 hat die OH-Absorption (Schulter bei 3600 cm^{-1}) ein scharfes Maximum bei 3200 cm^{-1} . Aus Form und Intensität dieser Bande kann man auf ein nicht verbrücktes OH schließen. Die Vinylesterabsorption und die Estercarbonylbande erscheinen bei 1795 (19: 1788) und 1690 (19: 1720) cm^{-1} . Von besonderem Interesse ist der Vergleich der NMR-Spektren bei den Isomeren 19 und 37.

Das NMR-Spektrum von 37 (in Aceton) zeigt vier Signale im Flächenverhältnis $1 : 1 : 1 : 3$. Die saure OH-Gruppe gibt sich allerdings nur durch ein leichtes Ansteigen der Grundlinie zu erkennen, die nach D_2O -Zusatz verschwindet.

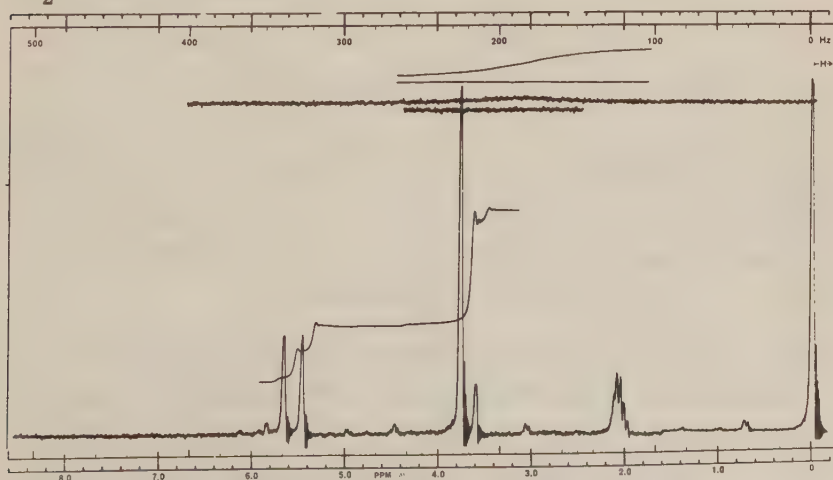


Abb. 4: NMR-Spektrum von 37 in d_6 -Aceton (vor und nach D_2O -Austausch)

Das NMR-Spektrum von 19 in Aceton zeigt ebenfalls vier Signale im gleichen Flächenverhältnis, jedoch sind hier die beiden Vinylprotonensignale mit einer Kopplungskonstante von 1 - 2 Hz aufgespalten.

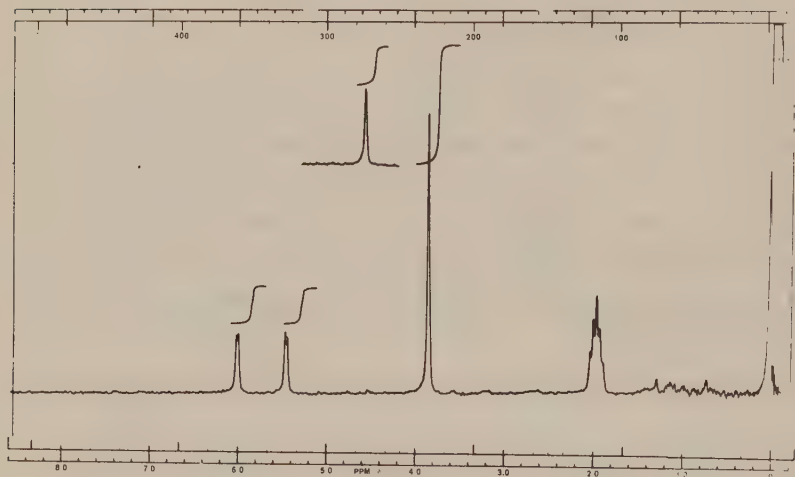


Abb. 5: NMR-Spektrum von 19 in d_6 -Aceton

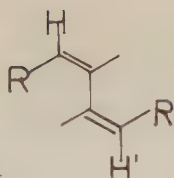
Eine derartige Aufspaltung ³¹⁾ ist bei Butadienen beschrieben worden. Die Kopplungskonstanten der Vinylprotonen bei 1,4-substituierten Butadienen betragen 1,3 - 1,9 cps bei trans-ständigen Vinylprotonen und 0 - 0,9 cps für solche in cis-ständiger Anordnung.

Überträgt man diese Literaturangaben, so dürfte 19 eine den cis-cis-Butadienen entsprechende Konfiguration = E-Konfiguration haben, während 37 die Z-Konfiguration zukommt. Dies entspricht auch den Angaben über die Konfiguration von 37, obwohl sie sich nur auf die Beobachtung stützte, daß aus 37 kein Bislacton erhalten werden konnte.

R = Ph, Cl, Br

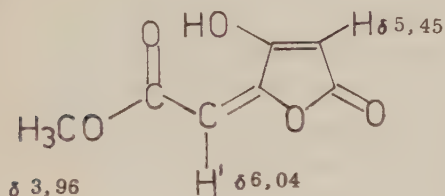
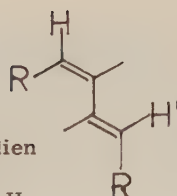
is-cis-Butadien

$J_{H,H'} = 1,3 - 1,9 \text{ Hz}$



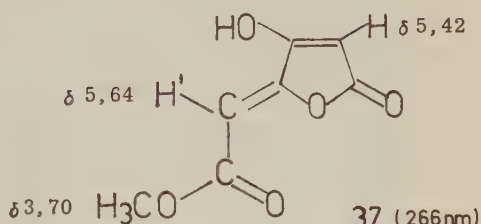
cis-trans-Butadien

$J_{H,H'} = 0 - 0,9 \text{ Hz}$



19 (269 nm)

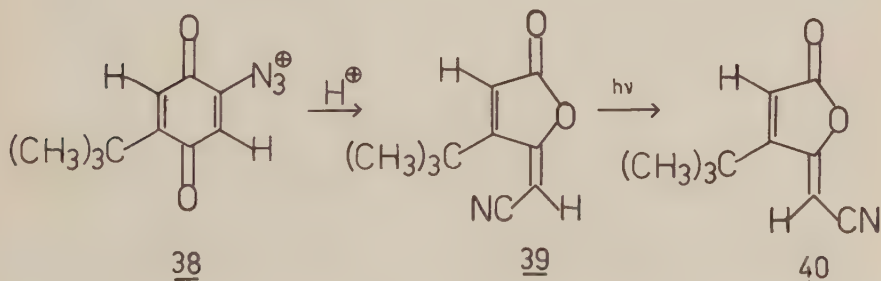
E-Konfiguration ($J_{H,H'} = 1 - 2 \text{ Hz}$)



37 (266 nm)

Z-Konfiguration ($J_{H,H'} = 0 \text{ Hz}$)

Ein weiterer Hinweis für die Richtigkeit der getroffenen Zuordnung besteht in der Übereinstimmung mit kürzlich veröffentlichten Ergebnissen von anderen Tetronsäure-Derivaten ³²⁾, die auf ganz andere Weise erhalten wurden ³³⁾.

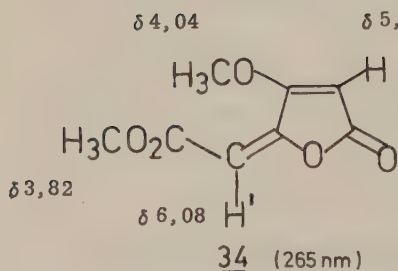


Bei der sauer katalysierten Umlagerung von Azidochinonen wurde ausschließlich das Produkt mit trans-ständigen Vinylprotonen entsprechend Formel 39 erhalten. Durch Photoisomerisierung von 39 wurde das Isomere 40 hergestellt; das Photolysegleichgewicht liegt hierbei weitgehend auf der Seite von 40. Die Konfigurationszuordnung zur E-

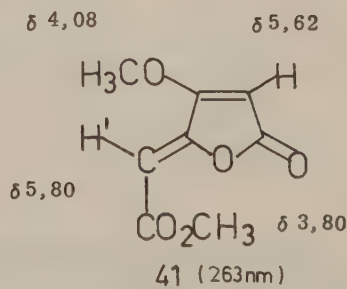
oder Z-Reihe erfolgte auf Grund der Kopplungskonstanten von 1,6 cps (39) und 0,6 cps (40) für die Vinylprotonen in den NMR-Spektren. Es entspricht den Erwartungen, daß das Z-Isomere aus sterischen Gründen das stabilere Isomere ist.

Wie bei 39 und 40 kann man auch bei den Tetronsäuren 19 und 37 eine Photoisomerisierung erreichen. Setzt man eine methanolische Lösung von 19 UV-Strahlung aus ³⁴⁾, so wird ein Gemisch von 19 und 37 gewonnen, dessen dc-Analyse auch hierbei ein Überwiegen des Z-Isomeren 37 erkennen ließ. Dasselbe Gleichgewicht (70 : 30 %) stellt sich beim Belichten von 37 unter den gleichen Bedingungen ein.

Wenn damit auch die sterische Zuordnung von 19 und 37 geklärt ist, so war es störend, daß bei den sterisch analogen Verbindungen von 19, nämlich dem Bislacton 11 und dem Bislactam 33 keine Kopplung der Vinylprotonen in den NMR-Spektren zu sehen war. Zur Ergänzung wurden daher, als weiteres Isomerenpaar, die Methyläther von 19 und 37 (34 und 41) hergestellt.



E-Konfiguration ($J_{H,H'} = 2 \text{ Hz}$)



Z-Konfiguration ($J_{H,H'} = 0 \text{ Hz}$)

In den NMR-Spektren beobachtet man wiederum eine Vinylprotonenaufspaltung ($J = 2\text{Hz}$) nur bei dem E-Isomeren 34.

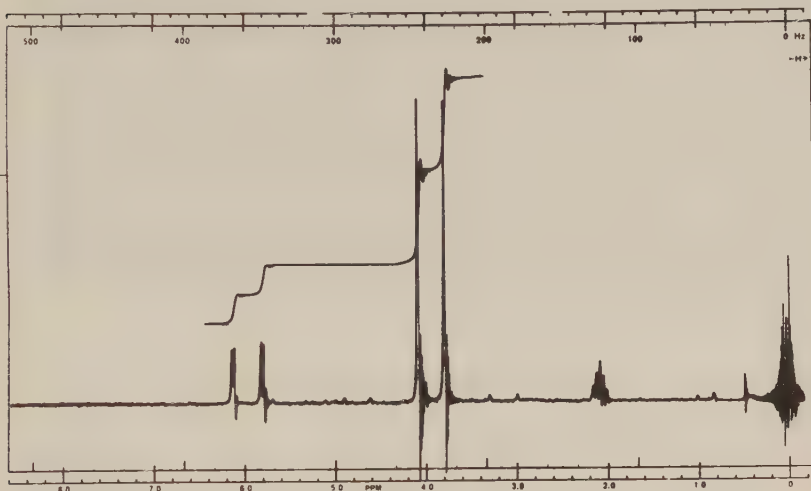


Abb. 6: NMR-Spektrum von 34 in d_6 -Aceton

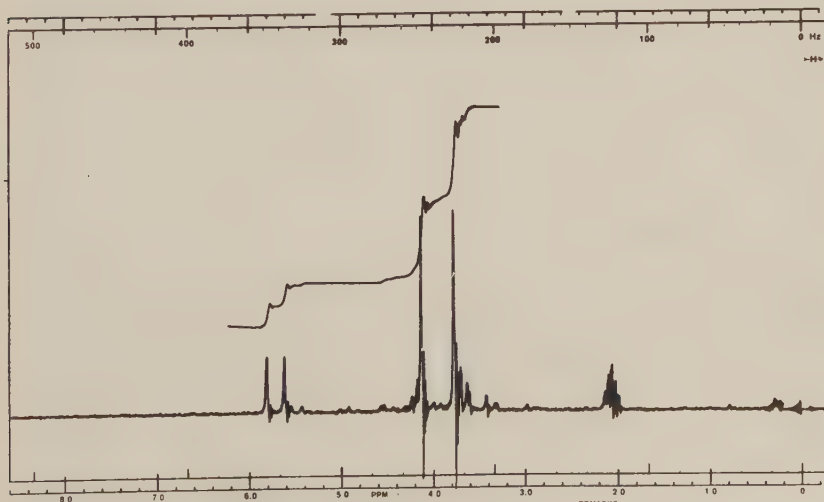


Abb. 7: NMR-Spektrum von 41 in d_6 -Aceton

Die abgebildeten IR-Spektren unterscheiden sich nur im Fingerprint-Bereich.

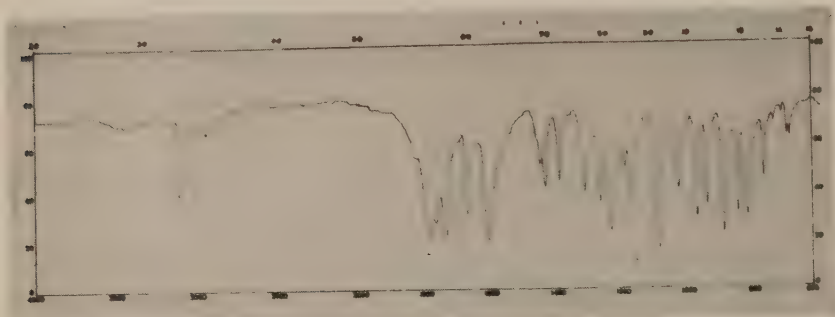


Abb. 8: IR-Spektrum von 34

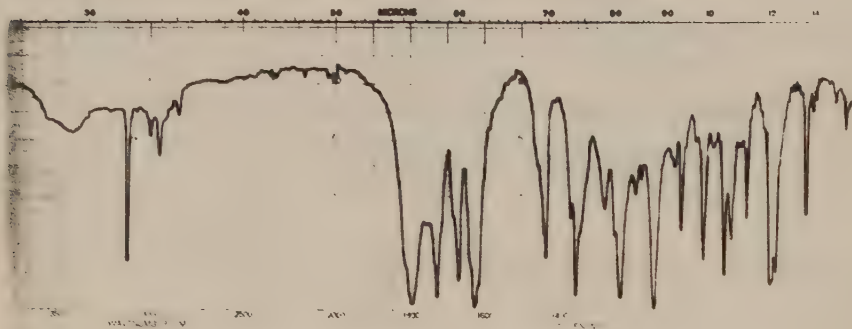
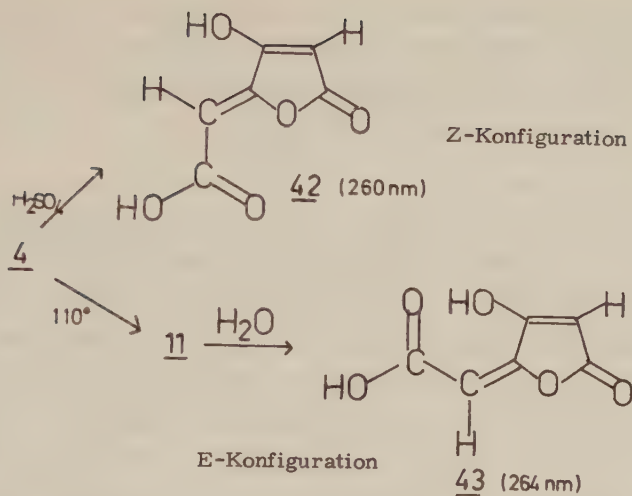


Abb. 9: IR-Spektrum von 41

An Hand dieser Kenntnisse war es schließlich noch von Interesse festzustellen, in welche der beiden Reihen die in der Literatur beschriebene Alkylidentetronsäure ²⁰⁾ 42 gehört, die aus 4 und kalter 100 %iger H_2SO_4 erhalten wurde:

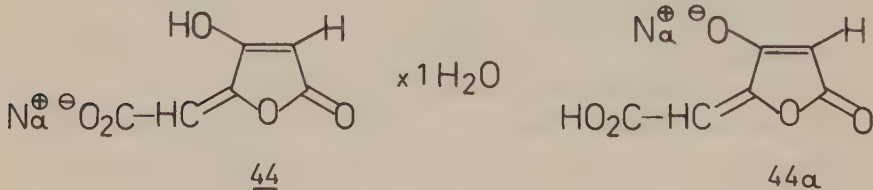


Falls hierbei nach Acetonabsaltung zunächst auch das Bislacton 11 als nicht isolierbares Zwischenprodukt auftritt, hätte man mit dem Vorliegen des Stereoisomeren mit E-Konfiguration 43 rechnen müssen, das auch aus dem Bislacton und einem Äquivalent Wasser erhältlich sein sollte. Tatsächlich entsteht 43 durch Kochen von 11 mit Wasser. Die nach Literaturangabe hergestellte isomere Tetronsäure 42 erweist sich als verschieden. Die beiden Stereoisomeren lösen sich in wässriger Bicarbonatlösung und besitzen unterschiedliche Schmelzpunkte.

Die IR-Spektren zeigen Absorptionen für dimere Carboxylgruppen (Schulter bei 3400 cm^{-1}) mit einem Maximum bei 3100 cm^{-1} (42) und 2900 cm^{-1} (43). Die Vinylesterabsorption von 42 liegt bei 1770 cm^{-1} und ist gegenüber der von 43 um 20 cm^{-1} nach größeren Wellenzahlen verschoben. Die NMR-Spektren der isomeren β -Hydroxy- γ -carboxymethylen-butenolide 42 und 43 zeigen drei Protonenarten im Flächenverhältnis 1 : 1 : 2. Dabei fallen das OH-Proton und der COOH-Wasserstoff zu einem gemeinsamen Signal zusammen. Die beiden Vinylprotonensignale von 43 (E-Konfiguration) sind aufgespalten ($J = 1 - 2\text{ Hz}$), während bei 42 (Z-Kon-

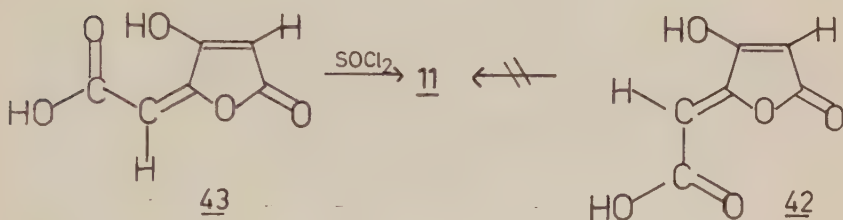
figuration) eine derartige Kopplung nicht zu erkennen ist. Durch D_2O -Zugabe verschwinden bei beiden Säuren die Signale im sweep offset zusammen mit den jeweils α -ständigen Vinylprotonen, wie dies für ein mobiles Keto-Enolgleichgewicht zu erwarten ist.

Führt man die Aufspaltung von 11 nicht mit Wasser, sondern mit 3n-wässriger NaOH durch, so erhält man zunächst das Dinatriumsalz von 43, aus dem durch Ansäuern mit verd. HCl eigenartigerweise ein Mononatriumsalz gebildet wird, dessen NMR-Spektrum in d_6 -DMSO mit D_2O keinen Austausch des α -ständigen Vinylprotons erkennen läßt, vielmehr bleibt die Kopplung der Vinylprotonen bestehen. Dies läßt das Vorliegen des Mononatriumsalzes 44 als Enolcarboxylation oder als Enolat-carbonsäure 44a gleichermaßen recht unwahrscheinlich erscheinen. Nähere Untersuchungen zur Struktur wurden jedoch nicht angestellt.

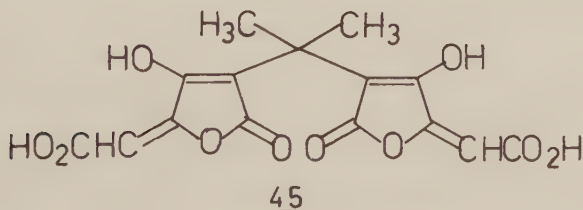


Zur Ergänzung der sterischen Zuordnung durch die Spektren sollte noch untersucht werden, ob aus der Carbonsäure 43 (E-Konfiguration) wieder das Bislacton 11 erhalten werden kann; dies könnte als chemischer Konfigurationsbeweis gewertet werden. Als Cyclisierungsmittel wurden Acetanhydrid, Acetanhydrid/Schwefelsäure und Thionylchlorid verwendet. Nur mit Thionylchlorid war ein helles Produkt erhältlich, das im Chromatogramm recht einheitlich wirkte. Durch Sublimation ließ sich daraus das Bislacton in farblosen Kristallnadeln isolieren.

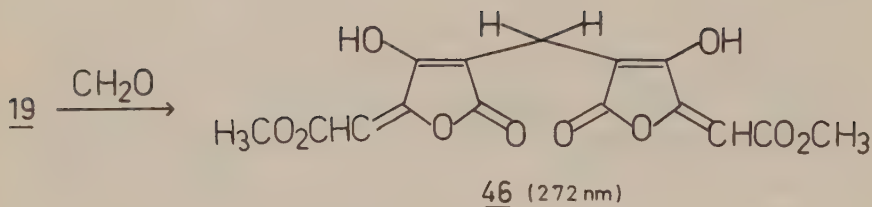
Da es dagegen mit keinem der drei wasserabspaltenden Mittel gelang, aus dem Stereoisomer 42 (Z-Konfiguration) das Bislacton zu erhalten, liegt hiermit ein präparativer Beweis für die oben getroffene sterische Zuordnung vor.



Beim Nacharbeiten der Literaturvorschrift zur Herstellung von 42 wurde ein neues Produkt isoliert. Die mit Äther ausfällbare Verbindung löste sich ebenfalls in Natriumbikarbonatlösung. Dies und eine von $3700 - 2300 \text{ cm}^{-1}$ reichende Bande im IR-Spektrum deuten auf eine Carbonsäure hin. Wir vermuteten daraufhin, daß ein Kondensationsprodukt 45 aus primär gebildetem 42 und Aceton vorliegt.

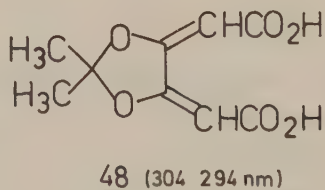
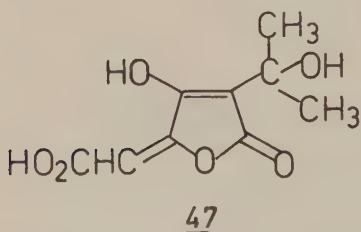


Daß derartige Kondensationen ^{35, 36, 37, 38)} leicht vonstatten gehen, beweist die Umsetzung von 19 mit Formaldehyd, die sich leicht unter saurer Katalyse erreichen läßt. Dabei wurde die symmetrische Methylenbistetronsäure 46 erhalten,



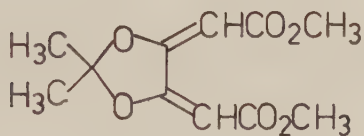
wie sich durch die Elementaranalyse, bzw. NMR-Spektrum, die positive FeCl_3 -Reaktion in Methanol und durch Methylierbarkeit mit CH_2N_2 ergab.

Im Gegensatz hierzu stimmte die Elementaranalyse für das vermutete Kondensationsprodukt 45 nicht. Als Summenformel ergab sich $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_6$. Die neue Verbindung kann daher nur aus je einem Mol Oxalylketen, Wasser und Aceton entstanden sein. Dafür kommen die zwei Formulierungen 47 und 48 in Frage.



Das NMR-Spektrum gestattet die Entscheidung zugunsten von 48. Es zeigt drei Singulets im Flächenverhältnis von 1 : 1 : 3. Das Signal für zwei saure Protonen verschwindet nach D_2O -Zusatz, die anderen Peaks bleiben dabei unverändert (bei δ 5,68 und 1,62 ppm). Zur Si-

cherheit wurde 48 mit Diazomethan zu 49 methyliert. Wie erwartet zeigt das NMR-Spektrum der neuen Substanz nur drei Signale im Integralverhältnis 3 : 3 : 1. Dimethyliertes 47 kann daher nicht vorliegen.



49 (303nm)

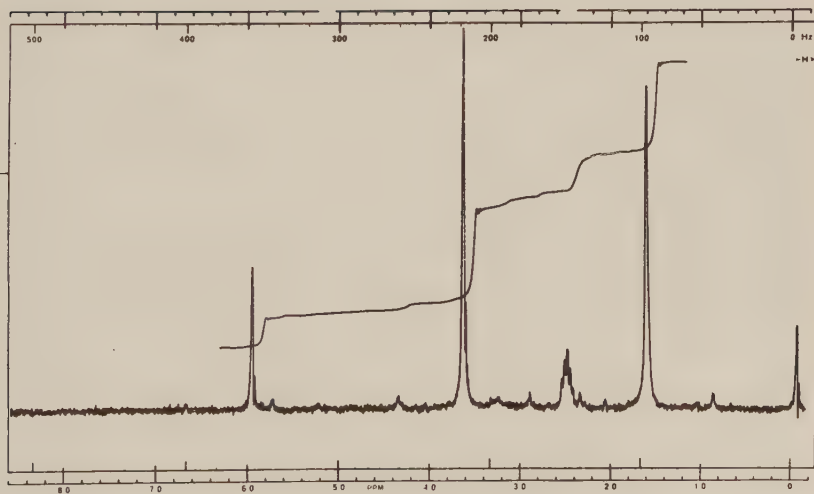
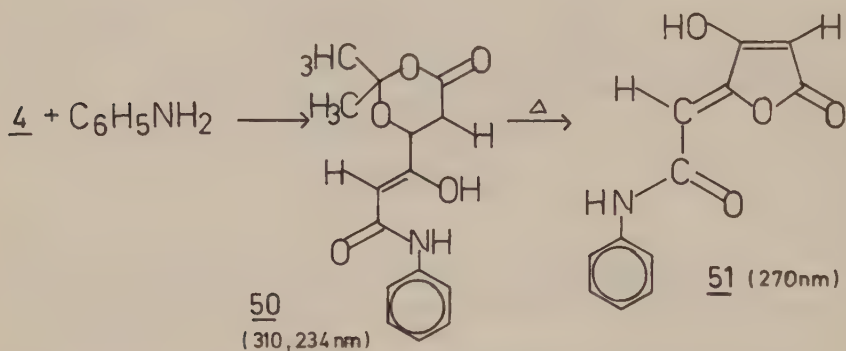


Abb. 10: NMR-Spektrum von 49 in d_6 -DMSO

Als weiteres Paar geometrischer Isomere sind die beiden Anilide der Carbonsäuren 42 und 43 erhältlich. Das Anilid der E-Reihe ist als 26 schon erwähnt worden. Sein nicht bekanntes Isomeres 51 (Z-Konfiguration) konnte durch Thermolyse des literaturbekannten 50³⁹⁾ in Toluol in mäßiger Ausbeute hergestellt werden.



Die Isomeren 26 und 51 geben FeCl_3 -Reaktion; die Schmelzpunkte differieren um rund 50° , wobei das E-Isomere 26 den höheren Schmelzpunkt (222°) hat. Das IR-Spektrum von 51 weist neben den OH- und NH-Banden die Vinyllacton-Absorption bei 1800 cm^{-1} und weitere Signale bei 1670 , 1600 und 1570 cm^{-1} (Amid I-, Doppelbindungs- und Amid II-Absorptionen) auf. Die von 26 und 51 in d_6 -DMSO aufgenommenen NMR-Spektren sind abgedruckt. Die δ -Werte sind den Abbildungen zu entnehmen.

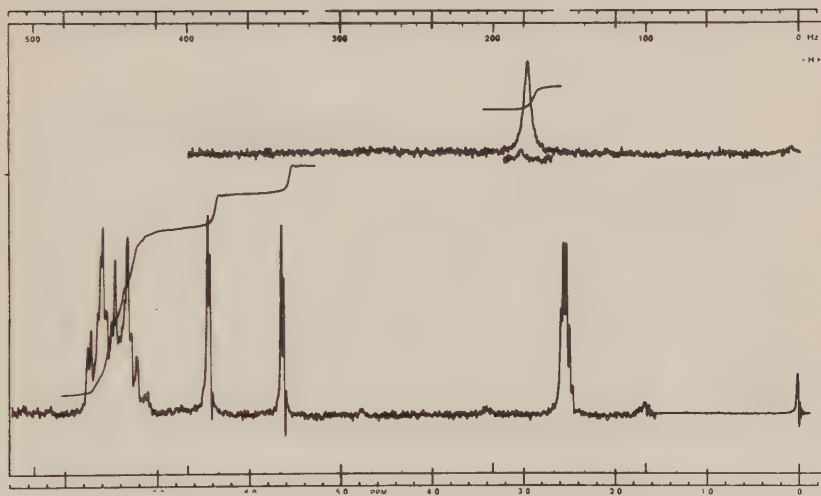


Abb. 11: NMR-Spektrum von 26 in d_6 -DMSO

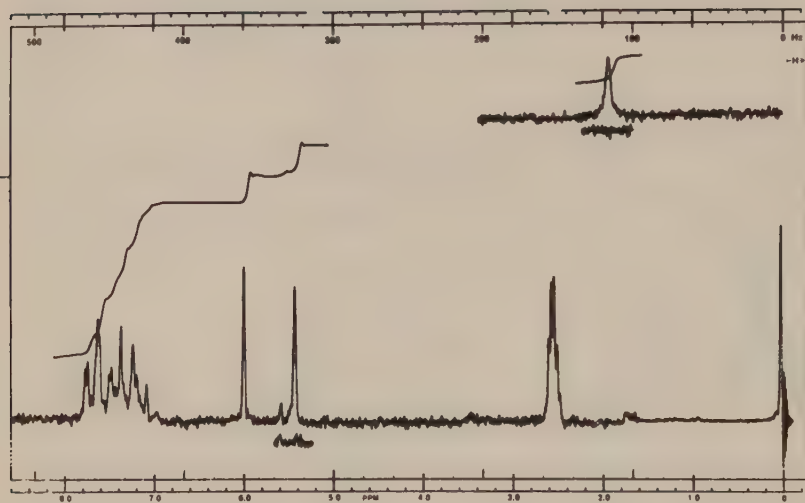
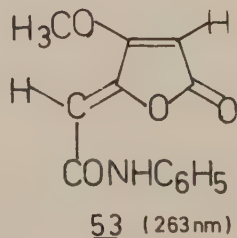
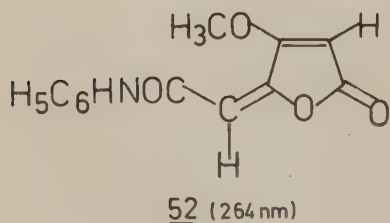


Abb. 12: NMR-Spektrum von 51 in d_6 -DMSO

Auch hier sieht man eine Aufspaltung der Vinylprotonensignale nur im Falle des E-Isomeren 26. Dies gilt auch für die Methyläther 52 und 53 der isomeren Anilide.



Man hätte erwarten können, daß 52 unter thermischer Methanol-Eliminierung in ein dem Bislacton 11 entsprechendes Lactam - Lacton übergehen könne. Jedoch konnte aus dem Reaktionsgemisch das bicyclische System nicht isoliert werden.

6.1 Vergleichsuntersuchungen

Bei der Herstellung der beschriebenen Stereoisomerenpaare wurde eine thermische Isomerisierung nicht beobachtet. Wesentlich leichter scheint diese Isomerisierung in der Pulvinsäurereihe, die im Gegensatz zu 11 ein Diphenylbutadiengerüst aufweist, zu verlaufen. So wurde beschrieben ⁴⁰⁾, daß man aus p-Brom-Pulvinsäurelacton (p-Br-13) mit wässrigem Alkali nur die E-p-Brom-Pulvinsäure 54, mit alkoholischer Alkalilauge jedoch den E-Ester 55 und den Z-Ester 56 der p-Brom-Pulvinsäure erhält. Setzt man dagegen das Bislacton 11 unter denselben Bedingungen mit methanolischer KOH um, so wird nur 19 isoliert.

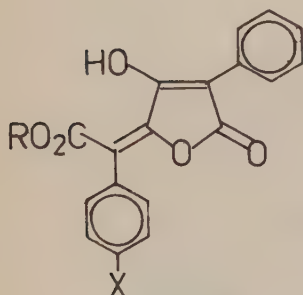
Bei der Reaktion von 4-Methoxy-Pulvinsäurelacton mit methanolischer HCl oder methanolischer KOH ¹²⁾ erhielten P. K. Grover und T. R. Seshadri ⁴¹⁾ ein Gemisch von zwei isomeren Verbindungen. Durch fraktionierte Kristallisation trennten sie das Gemisch auf und erhielten die bereits bekannte Pinastrinsäure 57 (Schmp. 202 - 204°) und eine isomere Verbindung 58, die sie Isopinastrinsäure (Schmp. 120 - 121°) nannten. Die sterische Zuordnung trafen sie durch UV-Spektrenvergleich mit 1,4-Diphenylbutadien.

Im Gegensatz zu 1,4-Diphenylbutadien, bei dem die trans-trans-Form die stabilere ist, scheint in dem hier beschriebenen Fall die Pinastrinsäure (Z-Konfiguration) die stabilere zu sein. Die Autoren führen dies auf polare Wechselwirkungen zwischen der COOR-Gruppe und dem OH-Rest zurück.

E-Konfiguration

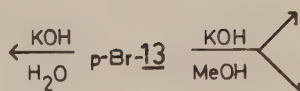
55: X = Br; R' = CH₃.

E-Konfiguration

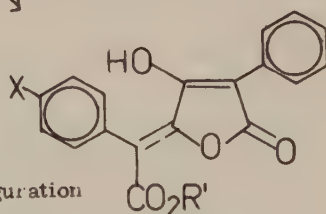


54: X = Br; R = H.

58: X = OCH₃; R = H.



Z-Konfiguration



56: X = Br; R' = CH₃.

57: X = OCH₃; R' = H.

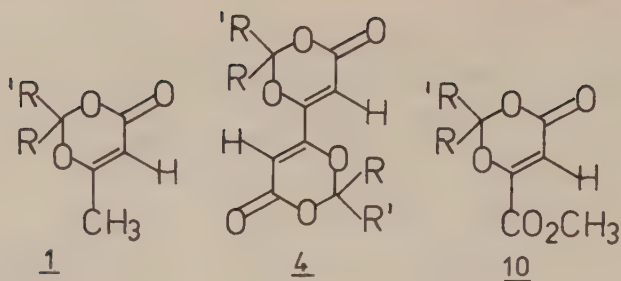
Am Ende dieser Betrachtungen zur Stereoisomerie soll noch auf die UV-Maxima als leichte Unterscheidungsmöglichkeit, bei Kenntnis beider Isomere, hingewiesen werden. Die Stereoisomeren mit Z-Konfiguration haben ihr Maximum bei kürzeren Wellenlängen als solche mit E-Konfiguration. Ähnliche Verhältnisse liegen beim 1,4-Diphenylbutadien^{42, 43)} und bei den stereoisomeren Stilbenen⁴⁴⁾ (Verschiebung von ca. 15 nm) vor. Bei den Tetronsäuren sind die Unterschiede allerdings geringer, wie aus der Tabelle 3 zu ersehen ist.

E-Konfiguration	Z-Konfiguration
	in MeOH
<u>58</u> : 310	<u>57</u> : 295
<u>55</u> : 300	<u>56</u> : 290
<u>19</u> : 269	<u>37</u> : 266
<u>34</u> : 265	<u>41</u> : 263
<u>43</u> : 264	<u>42</u> : 260
<u>26</u> : 318	<u>51</u> : 270
<u>52</u> : 264	<u>53</u> : 263

Tabelle 3

7. Cycloadditionen der Dioxinone mit Carbonylverbindungen

Wie oben erwähnt, entsteht bei der Thermolyse von 4 in Abwesenheit von Reaktionspartnern das Bislacton 11, offenbar über der Stufe des Oxalylbisketens 5 als nicht faßbares Zwischenprodukt hinweg. Es ist zu prüfen, ob man nicht dieses Zwischenprodukt, als Heterokumulen, mit geeigneten Reagenzien abfangen kann. Es ist nicht erwiesen, aber wahrscheinlich, daß auch die Bildung der Dioxinone als Reaktion von intermediären Acylketenen mit Aceton als 1,4-Dienophil aufzufassen ist. Daher bot sich als erster Versuch der Austausch von Aceton gegen andere Carbonylverbindungen zum Nachweis der Cycloadditionsfähigkeit der den Dioxinonen zu Grunde liegenden Acylketene an.



R	R'	<u>1</u>	<u>4</u>	<u>10</u>
Cyclo-C ₅ H ₁₀		<u>59</u>	<u>60</u>	<u>61</u>
Ph	H		<u>62</u>	<u>63</u>
p-Cl-Ph	H		<u>64</u>	<u>65</u>
Cl ₃ C	H	<u>66</u> (240 nm)	<u>67</u> (287 nm)	<u>68</u> (257 nm) ⁷
Ph	CH ₃	<u>69</u>		

Wie die Tabelle zeigt, erhält man bei 4 und 10 Carbonylaustausch in allen untersuchten Fällen, wenn auch in wechselnden Ausbeuten. Beim Diketen-Addukt 1 hingegen erwies sich die Weiterreaktion zu Dehydretsäure 16 als bevorzugte Stabilisierungsweise. Ausnahmen hiervon bilden die Umsetzungen mit Acetophenon - das "Acetophenonaddukt" 69 wurde bereits ausgehend von Diketen, Acetophenon und einer katalytischen Menge m-Xylolsulfonsäure dargestellt ⁴⁵⁾ - sowie mit Chloral als besonders reaktiver Carbonylverbindung. Da Chloral-Addukte von allen drei Dioxinonen erhalten wurden, seien hiervon die spektralen Daten vergleichend angegeben.

Die IR-Spektren von 66, 67 und 68 weisen die für Dioxinone charakteristische CO-Bande bei 1750 cm⁻¹ auf. Die C-C-Doppelbindungsschwingungen liegen bei 1600 (67), 1625 (68) bzw. 1640 (66) cm⁻¹. Bei 68 erscheint bei 1725 cm⁻¹ noch die α - β -ungesättigte Estercarbonylbande.

Die Signale der NMR-Spektren entsprechen sowohl in Lage wie auch

Größe den erwarteten Verbindungen.

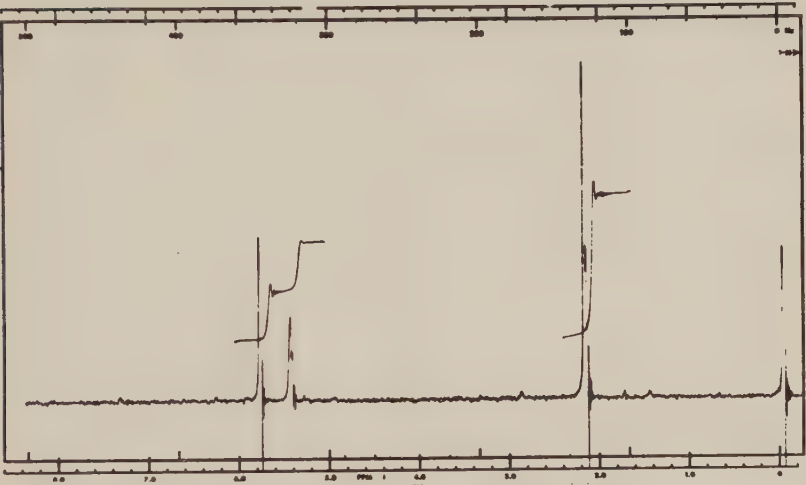


Abb. 13: NMR-Spektrum von 66 in CDCl₃

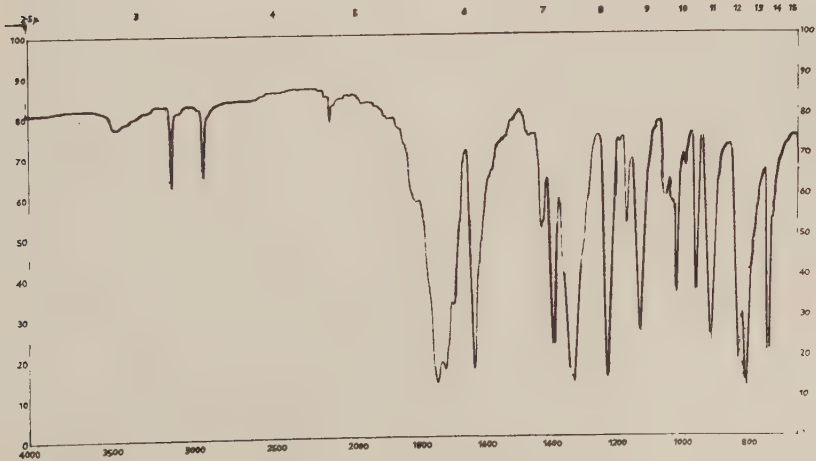


Abb. 14: IR-Spektrum von 66

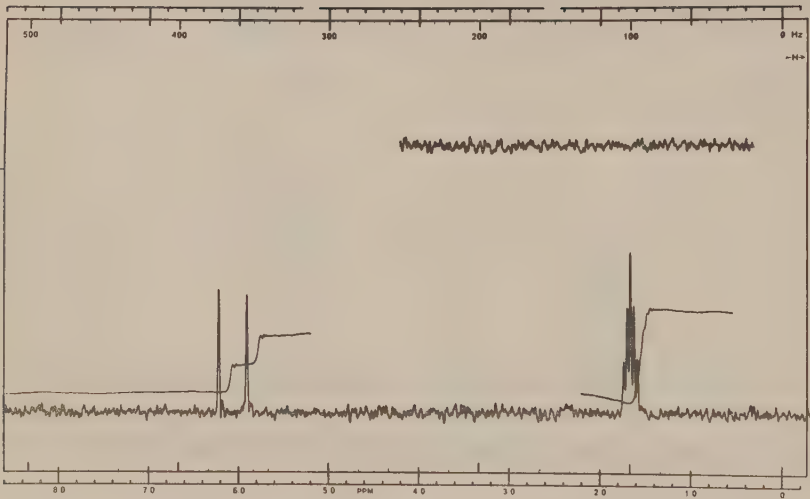


Abb. 15: NMR-Spektrum von 67 in d_6 -Aceton

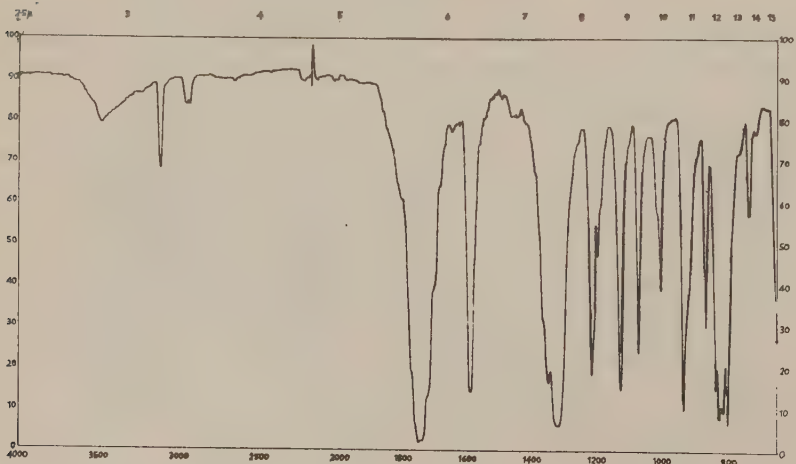


Abb. 16: IR-Spektrum von 67

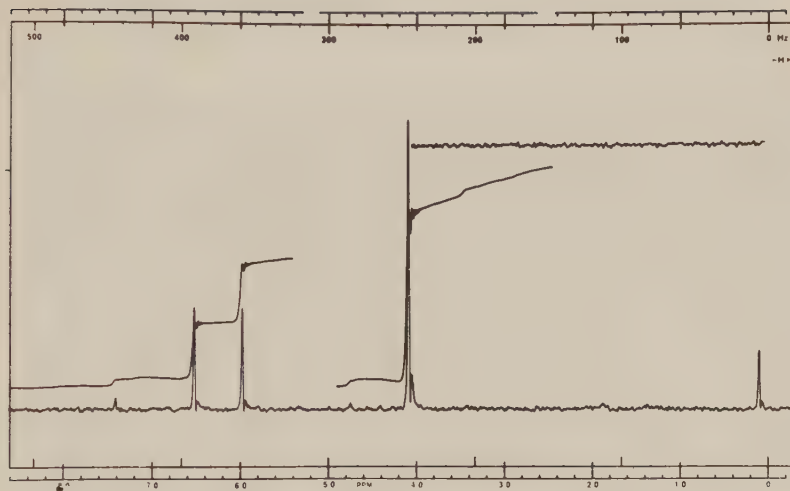


Abb. 17: NMR-Spektrum von 68 in CDCl_3

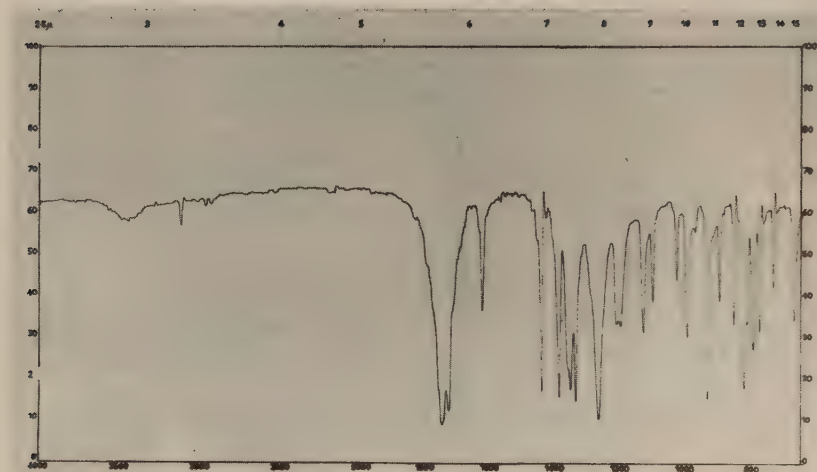
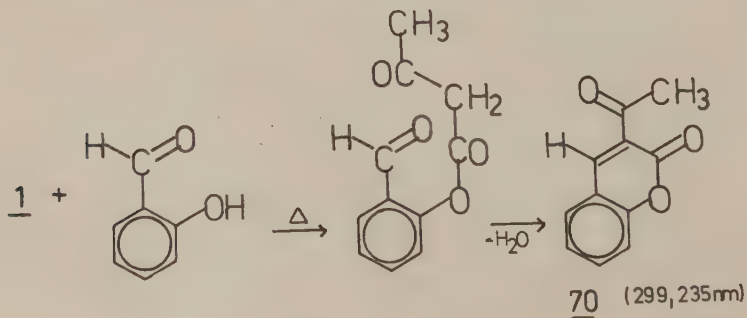
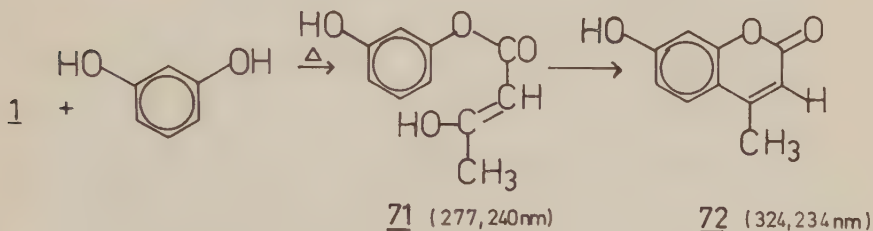


Abb. 18: IR-Spektrum von 68

Abweichend von dem Schema verlief die Umsetzung von 1 mit Salicylaldehyd. Der Angriff erfolgte offenbar nicht zuerst an der Doppelbindung der Carbonylgruppe, sondern an der OH-Gruppe des Salicylaldehyds. Das offenkettige Zwischenprodukt wurde nicht isoliert, sondern Acetylcumarin 70, das keine FeCl_3 -Reaktion zeigt.



Die glatte Acetoacetylierung von Phenolen bei Abwesenheit von Basen erwies sich auch bei der Umsetzung von 1 mit Resorcin. Dabei wurde das offenkettige, FeCl_3 -positive 71 isoliert, das durch Behandlung mit conc. H_2SO_4 zum bekannten β -Methylumbelliferon ⁴⁶⁾ 72 cyclisiert werden konnte.

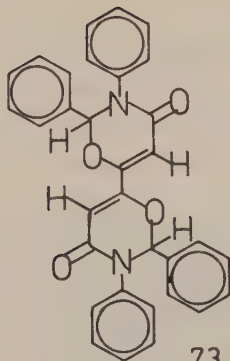


Entsprechende Umsetzungen von 4 und 10 mit Salicylaldehyd bzw. mit Resorcin bei 110° ergaben nur Verbindungsgemische, aus denen weder die entsprechenden Coumarin-Verbindungen noch die 72-analogen Substanzen isoliert werden konnten.

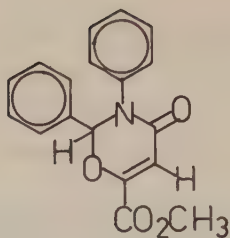
8. Cycloadditionen der Dioxinone mit Schiffischen Basen

Wie mit Carbonylverbindungen sind auch Umsetzungen mit Iminen möglich. Die geringere Reaktivität der Imine zeigt sich z. B. darin, daß 1 in allen Fällen Dehydracetsäure bildet. Die anderen Dioxinone 4 und 10 liefern dagegen die zu erwartenden Dihydro-Oxazinone. Es schien uns interessant, einige Substanzen dieser heterocyclischen Verbindungsklasse zu synthetisieren, da einige 1,3-Oxazinon-(4-)-Derivate eine pharmakologische Wirkung gegen Influenza-Viren aufweisen. Als Imine wählten wir Benzalanilin und Benzaldoxim.

Die Reaktionen von 4 und 10 mit Benzalanilin ergaben glatt die neuen Produkte 73 und 74.



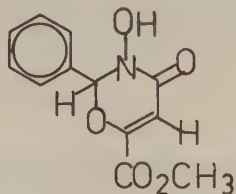
73 (313, 228 nm)



74 (264, 230 nm)

Die IR-Spektren weisen die Lactamabsorption bei 1660 cm^{-1} und die Aromatenbanden bei 1580 cm^{-1} auf. Im IR-Spektrum von 74 sind noch die Doppelbindung bei 1620 und die α - β -ungesättigte Ester-carbonyl-bande deutlich bei 1720 cm^{-1} zu erkennen.

Mit Benzaldoxim reagiert nur 10 glatt unter Cycloaddition.



75 (259 nm)

Das IR-Spektrum des Umsetzungsproduktes 75 zeigt eine schwache OH-Bande bei 3500 cm^{-1} . Sonst waren nur noch die Ester- und die Lactam-Carbonylabsorption bei 1730 und 1670 cm^{-1} eindeutig zuzuordnen. Das NMR-Spektrum zeigt fünf Signale im Integralverhältnis $1 : 1 : 5 : 1 : 3$. Ihre Lage ist dem abgebildeten Spektrum zu entnehmen.

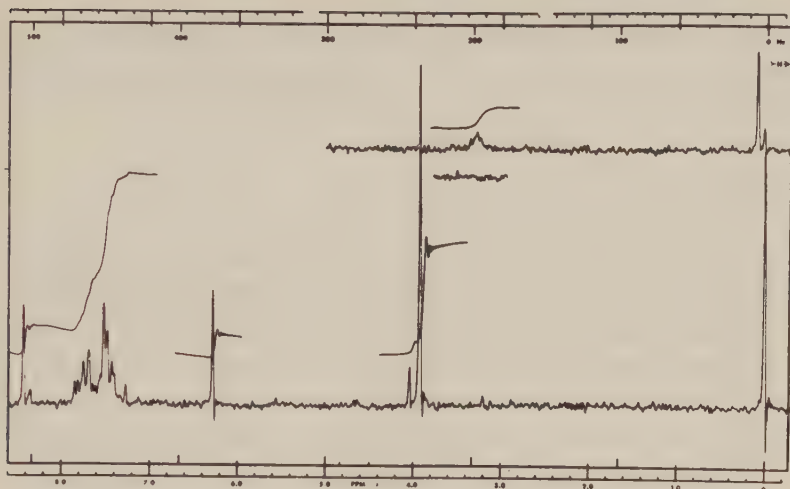
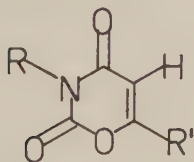


Abb. 19: NMR-Spektrum von 75 CDCl_3

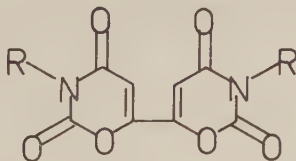
9. Cycloadditionen mit verschiedenen Dipolarophilen

9.1 Isocyanate

Wie Imine lassen sich auch Isocyanate mit den Dioxinonen unter Cycloaddition umsetzen. Dabei wurden die Dihydrooxazindione 76 - 81 erhalten, von denen bisher nur 76 bekannt war, hergestellt aus Diketen und Phenylisocyanat ⁴⁷⁾.



76, 78, 80, 81



77, 79

	R	R'		
<u>76</u>	C_6H_5	CH_3 (235 nm)	<u>77</u>	R = C_6H_5 (285 nm)
<u>78</u>	C_6H_5	CO_2CH_3 (247 nm)	<u>79</u>	R = C_6H_{11} (285 nm)
<u>80</u>	C_6H_{11}	CH_3 (233 nm)		
<u>81</u>	C_6H_{11}	CO_2CH_3 (247 nm)		

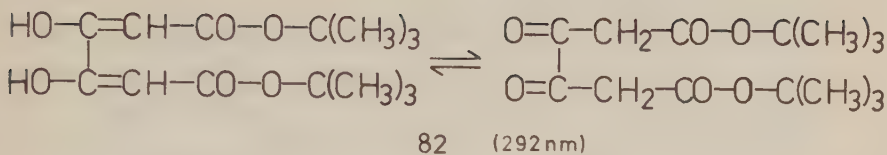
Charakteristisch für diesen Verbindungstyp ist die kurzwellige Absorptionsbande in den IR-Spektren bei 1770 cm^{-1} , die auf die Carbaminsäure-Vinylester-Carbonylgruppe zurückgeht. Die NMR-Spektren stehen mit den angegebenen Strukturen in Einklang.

9.2 Cyanate

Versuche, die Dioxinone mit Cyansäure-2,4-dimethylphenylester umzusetzen, führten zu dunklen, harzigen Gemischen, aus denen keine reine Substanz isoliert werden konnte.

9.3 Senföle

Auch mit Phenylisothiocyanat ergaben 1, 4 bzw. 10 nicht die erwarteten Substanzen. Ein kristallines Reaktionsprodukt wurde nur bei der Umsetzung von 4 mit Phenylisothiocyanat in tert. Butanol als Lösungsmittel erhalten. Die neue Verbindung enthält jedoch keinen Schwefel und wurde durch Spektren und Analyse als Ketipinsäure-ditert. -butylester 82 identifiziert.



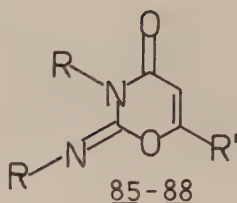
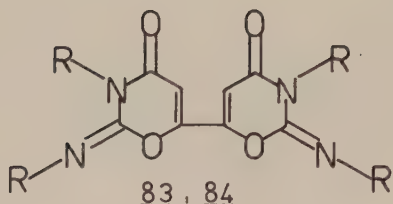
Das in CDCl_3 gemessene NMR-Spektrum läßt ein Gleichgewicht zwischen Keto- (35 %) und Enolform (65 %) erkennen, während die Methyl- und Äthylester der Ketipinsäure vollständig als Bis-Enole vorliegen.

Bemerkenswert an dieser Reaktion ist, daß durch Erhitzen von 4 in tert. Butanol allein kein Ester erhalten wird; zur Einleitung der Umsetzung genügen jedoch geringe Mengen an Phenylisothiocyanat.

Wie ein Versuch zeigte, setzt sich unter den angewandten Reaktionsbedingungen Phenylsenföhl nicht mit tert. Butanol um. Eine Reaktion von 4 mit intermediärem Phenyl-tert. butyl-thiouretan ist deshalb auszuschließen. Man muß zur Erklärung der katalytischen Wirksamkeit von Phenylsenföhl eine Zwischenverbindung aus 4 und Isocyanat annehmen, die sich nicht wie im Falle von 4 und Phenylisocyanat zum Oxazinon-Derivat stabilisiert, sondern mit tert. Butanol zum Ketipinsäureester 82 reagiert.

9.4 Carbodiimide

Weitere Dihydrooxazin-Derivate wurden aus den Dioxinonen beim Erhitzen mit Carbodiimiden erhalten:



83: R = C₃H₇ (i) (312, 260 nm)

84: R = C₆H₁₁ (322, 261 nm)

85: R = C₃H₇ (i) R' = CH₃ (264 nm)

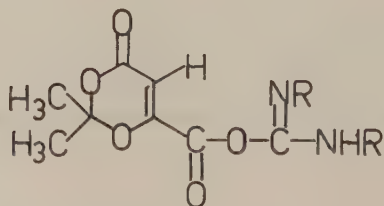
86: R = C₆H₁₁ R' = CH₃ (263 nm)

87: R = C₃H₇(i) R' = CO-NR-CO-NHR (234 nm)

88: R = C₆H₁₁ R' = CO-NR-CO-NHR (239 nm)

Von diesen Verbindungen sind 83, 85 und 86 bekannt ^{48, 49}. Es war daher unerwartet, daß die Herstellung der Verbindungen vom Typ 86 R' = CO₂CH₃ infolge von ungeklärten Nebenreaktionen nicht gelang.

Die Ureid-Oxazine 87 und 88 wurden bei den Umsetzungen der Dioxinon-carbonsäure 3 mit Carbodiimiden erhalten. Primärprodukte dürften die Isoharnstoffe 89 sein, von denen zu erwarten ist, daß sie während

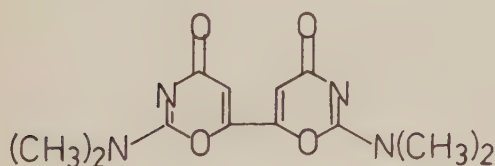


89

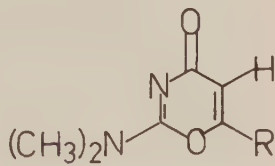
der weiteren Reaktion der Umlagerung unterliegen. Trotzdem schien eine Überprüfung dieser Annahme angebracht. Als aktivierte Ester sollten evtl. vorliegende Isoharnstoffe mit Aminen unter Amidbildung reagieren. Dies war nicht der Fall.

9.5 Nitrile

1,3-Oxazinone sollten aus den Dioxinonen und Nitrilen erhältlich sein. Einfache aliphatische und aromatische Nitrile reagierten nicht. Dagegen sind Umsetzungen mit Cyanamid möglich. H. D. Stachel setzte bereits 4 mit Dimethylcyanamid zu 91 um ⁵⁰⁾. Die Umsetzung ließ sich auf 1 und 10 übertragen, wobei die Verbindungen 90 und 92 erhalten werden. Über die Bildung von 90 aus Diketen und Dimethylcyanamid haben kürzlich R. Gompper und J. Stetter berichtet ^{51, 52)}.



91 (270 225nm)



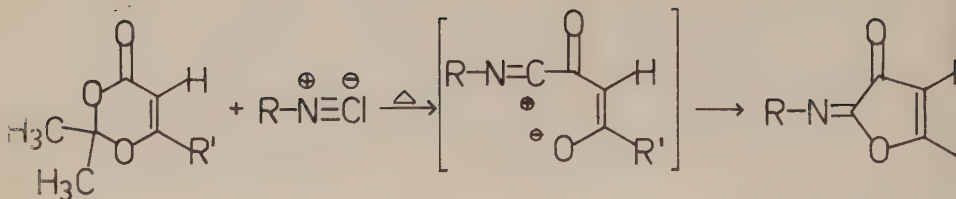
(250, 228 nm) 90 R=CH₃

(230nm) 92 R=CO₂CH₃

Die Bildung der Aza- **7** -Pyrone nach dieser Methode verläuft außerordentlich glatt; die angegebenen Ausbeuten (50 - 60 %) können vermutlich verbessert werden.

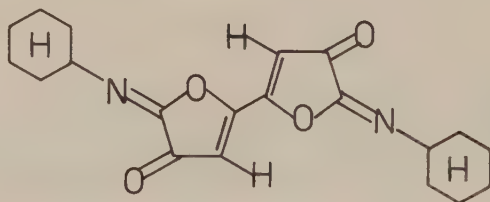
9.6 Isonitrile

Von Interesse waren die Umsetzungen der Dioxinone mit Cyclohexylisonitril. Bei diesen Reaktionen waren 5gliedrige Heterocyclen zu erwarten, gemäß der Formulierung:



Eine vergleichbare Reaktion von Acylisocyanaten und Acylisothiocyanaten mit Isonitrilen wurde von Neidlein beschrieben ⁵³⁾.

Nach diesem Schema ließ sich jedoch nur das Bis-Dioxinon 4 zu 93 umsetzen, während 1 andersartig reagierte und 10 keine einheitliche Verbindung ergab.



93 (354, 270 nm)

Die Struktur von 93 steht mit dem Ergebnis der Elementaranalyse und den spektralen Befunden in Einklang. Als Iminolacton ist 93 recht reaktionsfähig. Wir haben die Umsetzung mit einigen sauren und basischen Reagenzien untersucht.

Läßt man Eisessig auf 93 einwirken, so fällt alsbald nach dem Lösen bei Raumtemperatur ein hellgelbes Pulver aus. Das IR-Spektrum zeigt außer einer NH-Bande bei 3320 cm^{-1} eine Absorption bei 1790 cm^{-1} , die als Vinylester-Carbonylbande gedeutet werden kann. Das NMR-Spektrum bestätigt das Vorliegen eines sekundären Amids sowie den Eintritt von

zwei Molekülen Essigsäure in das Molekül von 93; es weist außerdem noch ein Signal für Vinylprotonen (entsprechend 2H) auf. Nimmt man das Ausbleiben einer FeCl_3 -Reaktion hinzu, so ist dem Diacetat die Formel des Tetraketokorksäure-Derivats 94 zuzuordnen.

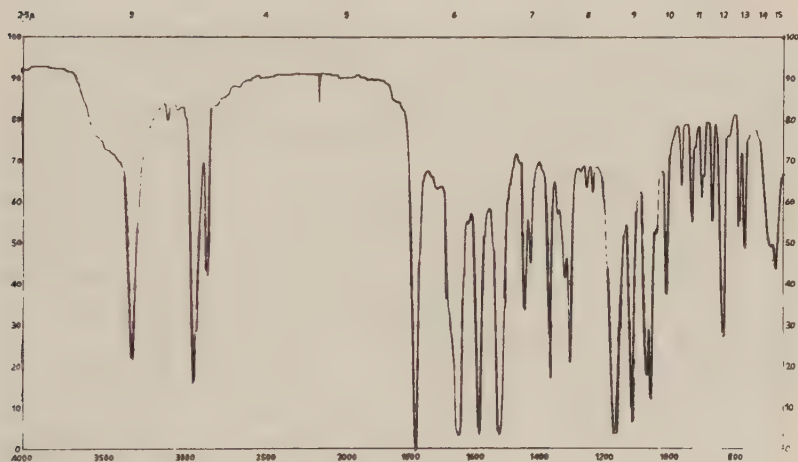
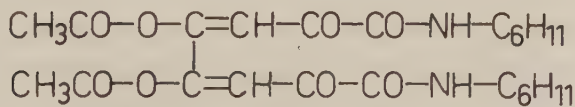
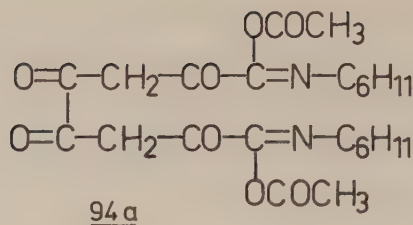


Abb. 20: IR-Spektrum von 94



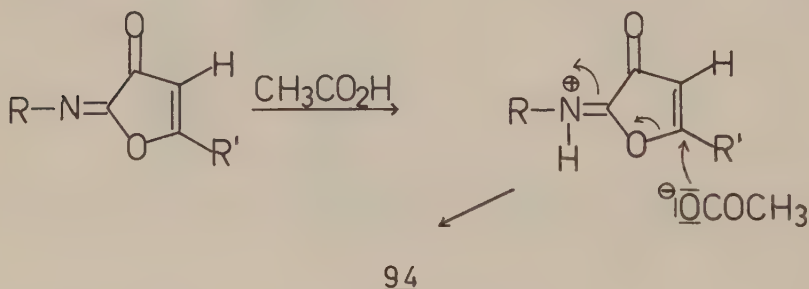
94

(311 nm)

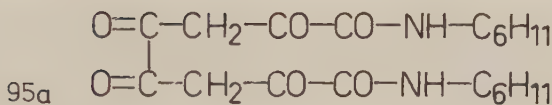
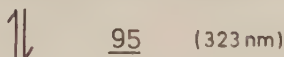
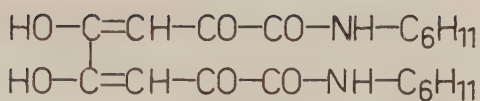


Das isomere Imino-anhydrid 94 a kann durch das NMR-Spektrum ausgeschlossen werden.

Die Acetolyse verläuft also unter Spaltung der O-C-Bindung nach folgendem Reaktionsschema:

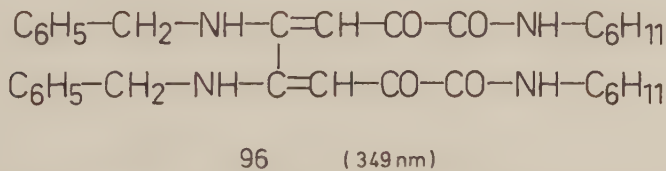


Der Acetolyse von 93 entspricht die Hydrolyse, die man mit HCl in Dioxan bei Raumtemperatur durchführen kann. Diese führt zu dem FeCl_3 -positiven Produkt 95, das laut Elementaranalyse und massenspektroskopischem Befund die erwartete Zusammensetzung besitzt. Auch das IR-Spektrum, das Absorptionen bei 3300, 1665 und 1610 cm^{-1} zeigt, steht mit der formulierten Struktur in Einklang.



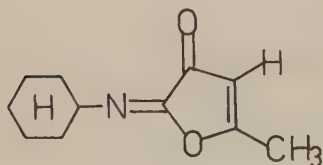
Neu im Vergleich zur Acetolyse ist das Vorliegen einer Keto-Enolauto-
merie, wie dem in CDCl_3 gemessenen NMR-Spektrum zu entnehmen ist.
Dabei liegen Keto- und Enolform zu etwa gleichen Teilen vor. (Vinyl-H
 δ 7,1; Methylensignal δ 4,0-verbreitert.)

Ebenso glatt wie die Acetolyse und Hydrolyse von 93 verläuft die Amino-
lyse mit Benzylamin. Erwartungsgemäß erhält man hierbei 96, das
Bisenamin von 95. Die Struktur geht aus dem IR-Spektrum (NH bei
 3300 cm^{-1} ; Säureamid und vinyloges Säureamid bei 1660 cm^{-1}) und dem
NMR-Spektrum, das sechs Protonenarten zeigt, hervor.

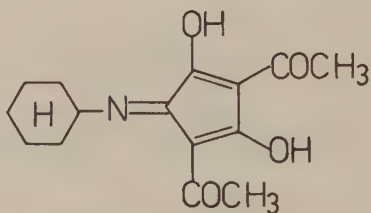


Nach diesen Feststellungen konnte angenommen werden, daß bei der Um-
setzung von Isonitril und dem Acetylketen-Derivat 1 das Iminolacton der
Acetessigsäure 97a entstehen würde. Die Reaktion nahm hierbei jedoch
einen ganz anderen Verlauf. Dies zeigte bereits die Analyse der kirstal-
linen Substanz. Danach mußten sich zwei Moleküle Acetylketen mit einem
Molekül Isonitril vereinigt haben. Auf Grund des NMR-Spektrums, das

fünf Signale aufwies bei δ 5,48 (s, 1H), 5,4 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,0 (s, 3H) und 2,0 - 0,8 m, 11H), war das Vorliegen des Azafulvens 97b auszuschließen, hauptsächlich wegen der Lage und der Nichtaustauschbarkeit der beiden 1H entsprechenden Signale sowie auch der Verschiedenheit der beiden Methyl-Signale.



97a



97b

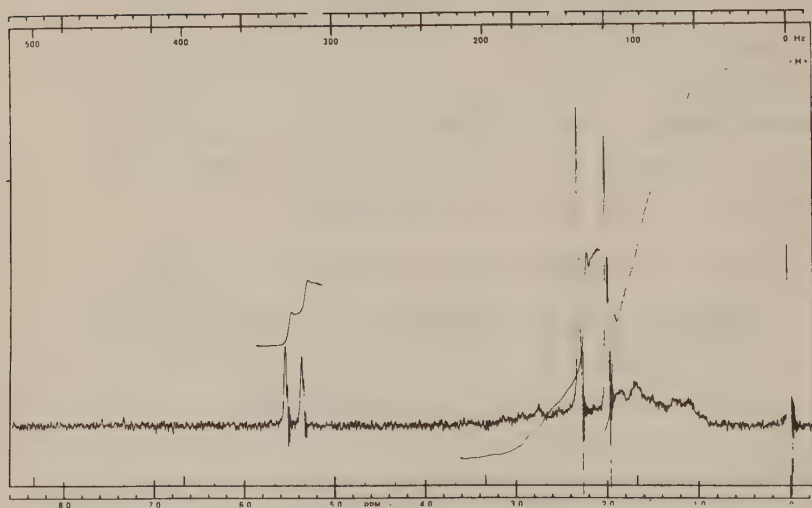


Abb. 21: NMR-Spektrum von 97 in CDCl_3

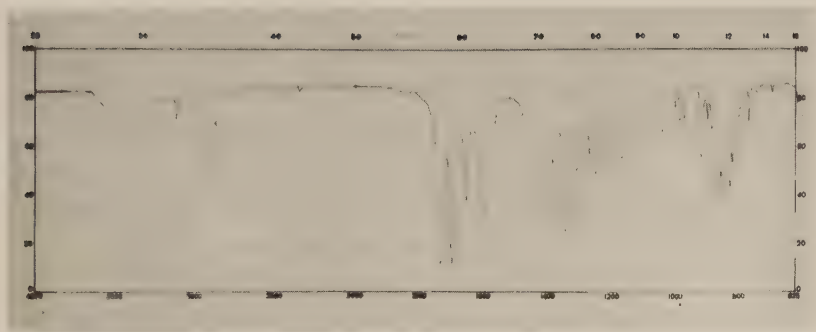
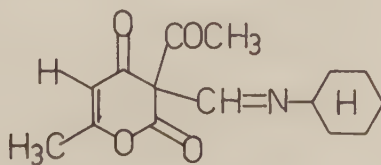


Abb. 22: IR-Spektrum von 97

Dies insbesondere führte zu der Vermutung, daß aus 1 zunächst Dehydracetsäure 16 entsteht, die dann mit Isonitril zu 97 reagiert, wie dies von anderen CH-aciden Verbindungen bekannt ist ⁵⁴⁾.



97 (278, 231 nm)

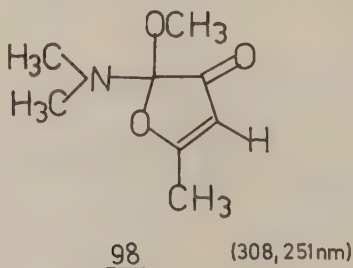
Diese Annahme ließ sich durch direkte Umsetzung von Dehydracetsäure

mit Cyclohexylisonitril bestätigen; man erhält 97 in guter Ausbeute.

Die Umsetzungen von 1 und 4 mit Cyclohexylisonitril zeigen erneut, daß Acetylketen die vergleichsweise geringere Reaktionsfähigkeit besitzt.

9.7 Dimethylformamidacetal

In Zusammenhang mit den Umsetzungen der Dioxinone mit Isonitril ist noch eine Beobachtung interessant. Ein Derivat des Furanons 97a - das aus Cyclohexylisonitril und 1 nicht erhalten wurde - entstand aus Dimethylformamidacetal und 1. Bei der Umsetzung wurde zuerst ein Öl erhalten, aus dem bei langsamer Destillation im Kühler farblose, chromatographisch reine Kristalle zur Abscheidung gelangten. Die Substanz schmilzt bei 63° und ergibt in Methanol gelöst zunächst keine FeCl_3 -Reaktion; nach kurzem Stehenlassen färbt sich die Lösung jedoch rot. Das IR-Spektrum der neuen Verbindung zeigt im Doppelbindungsbereich zwei Absorptionen bei 1635 und 1710 cm^{-1} . Diese entsprechen einer Carbonyl- und einer Doppelbindungsschwingung. Ein Vergleich mit dem IR-Spektrum von 93, das bei 1635 und 1720 cm^{-1} je eine Absorption hat, weist auf ein gemeinsames Strukturelement in beiden Verbindungen hin. Analyse, Massenspektrum und Molekulargewicht führen zur Formulierung 98.



Massenspektrometrische Fragmentierung:

m/e	171	156	140	124	98	88	82	43	42
%	50	100	28	95	80	27	31	98	98

Tabelle 4

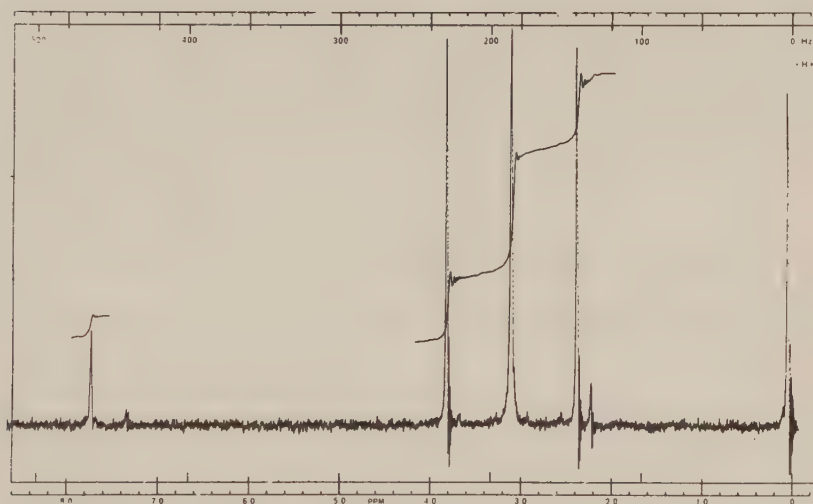
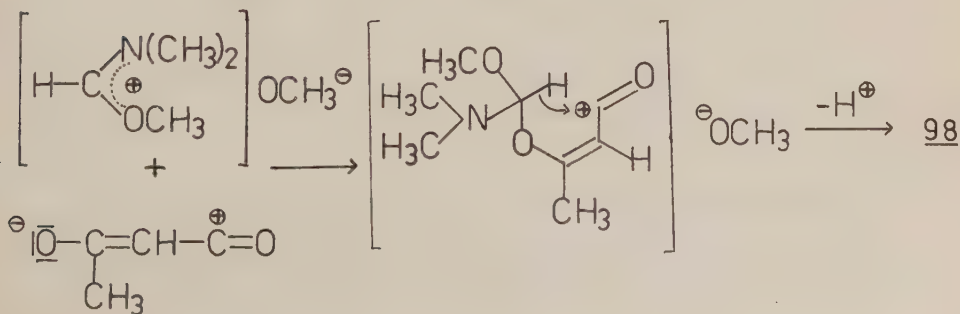


Abb. 23: NMR-Spektrum von 98 in CDCl_3

Es ist schwer verständlich auf welchem Wege 98 entsteht.



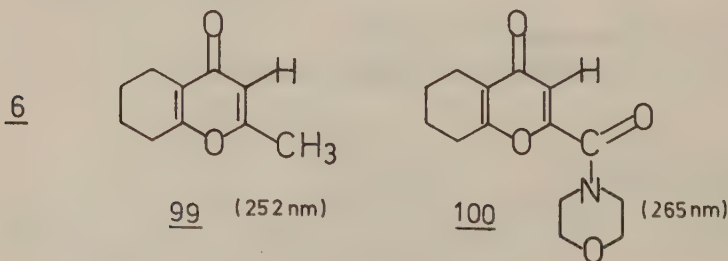
Man kann annehmen, daß sich das "salzartige" DMFA zunächst an den 1,4-Dipol des intermediären Acetylketens addiert. Es ist aber unverständlich, warum aus der formulierten Zwischenverbindung ein Proton abgelöst wird. Eine derartige Verhaltensweise von Formamidacetalen ist unseres Wissens bisher nicht beobachtet worden. Die Gesamtreaktion läuft auf eine C-Acylierung des DMFA heraus.

Die Verbindung 98 wäre für weitere Umsetzungen interessant. Ihre Reaktionsfähigkeit zeigt sich bereits in der oben erwähnten leichten Hydrolyse zu einer FeCl_3 -Reaktion gebenden Verbindung. Da jedoch die geringe Ausbeute an 98 nicht gesteigert werden konnte, mußte die weitere Untersuchung zunächst unterbleiben. 4 und 10 reagierten nicht mit DMFA.

10. Umsetzungen der Dioxinone mit Enaminen

10.1 Enamine sekundärer Amine

Es ist bekannt ⁵⁵⁾, daß aus Diketen und Piperidinocyclohexen das Tetrahydrochromon 99 entsteht. Das Oxalylbisketen-Derivat 4 reagiert gleichartig - wie in der Einleitung erwähnt - unter Bildung des 6,6'-Bispyrons 6 ⁵⁶⁾. Es war von Interesse, die Reaktion auf andere Enamine auszudehnen und dabei das Methoxalylketen-Derivat 10 mit einzubeziehen.



Aus 10 und Morpholinocyclohexen-(1) wurde als neue Verbindung 100 erhalten. Das IR-Spektrum von 100 in KBr zeigt die Pyroncarbonylbande bei 1655 cm^{-1} neben der Amidcarbonylabsorption bei 1630 cm^{-1} .

Die Lage der Pyroncarbonylbande ist mit der von 6 identisch.

Negative Ergebnisse wurden mit folgenden Enaminen erhalten:

Benzylaminopenten-2-on-(4)

Anilinomaleinsäuredimethylester

2-Aminomaleinsäuredimethylester

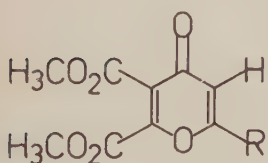
3-Pyrrolidinoacrylsäureäthylester

3-Anilinoacrylsäureäthylester

Auch die Umsetzungen von Ketenaminalen (1,1-Piperidinoäthen und 1,1-Dimorpholinoäthen) und Keten-O,N-Acetalen (1-Dimethylamino-1-äthoxy-äthylen und 1-Diäthylamino-1-äthoxy-äthylen) mit den Dioxinonen schlugen fehl. Die Reaktionen verliefen unter sofortiger Dunkelfärbung der Ansätze und führten zu schmierigen Gemischen, aus denen die erhofften 7-Pyrone nicht isoliert werden konnten.

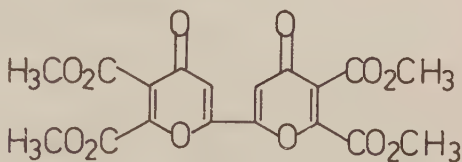
Nur mit Piperidinomaleinsäuredimethylester konnten die erwarteten

7-Pyron-Derivate isoliert werden (101 - 103).



101 R=CH₃ (266 nm)

102 R=CO₂CH₃ (276 nm)



103 (315, 227 nm)

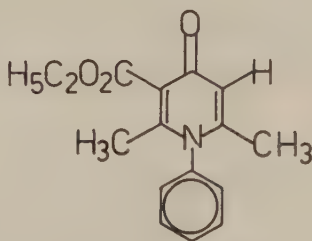
Die farblosen Substanzen weisen in den IR-Spektren als charakteristische Banden die Estercarbonyl- und die 7-Pyroncarbonylabsorption auf. Im NMR-Spektrum von 103 sind drei Singulets im Integralverhältnis 1 : 3 : 3 zu erkennen. Die Lage der Methoxylsignale für die neue Verbindung: δ 4,0, s ; 3,84, s .

Da bisher nur wenige 6,6'-Bispyrone bekannt sind, wäre die Herstellung des unsubstituierten "Grundkörpers" von Interesse gewesen. Daher wurde versucht, 103 zur - eventuell dekarboxylierbaren - Tetracarbon-

säure zu verseifen. Die Versuche der sauren Hydrolyse verliefen ergebnislos; selbst nach mehrstündigem Kochen mit conc. HCl bzw. 70 %iger H_2SO_4 wurde 103 unverändert zurückgewonnen. Bei Einwirkung von 10 %iger NaOH auf 103 trat infolge Ringöffnung eine Grünfärbung auf; nach längerem Stehen konnte jedoch beim Ansäuern keine einheitliche Substanz isoliert werden. Das Gemisch zeigte positive FeCl_3 -Reaktion.

10.2 Enamine primärer Amine

Die Umsetzung der Dioxinone mit Enaminen aus primären Aminen sollte direkt zu Pyridonen führen. Bei den meisten Versuchen entstanden jedoch Gemische FeCl_3 -positiver Verbindungen. Glatt verlief nur die Umsetzung von β -Anilinocrotonsäureäthylester mit 1 unter Bildung von 104.



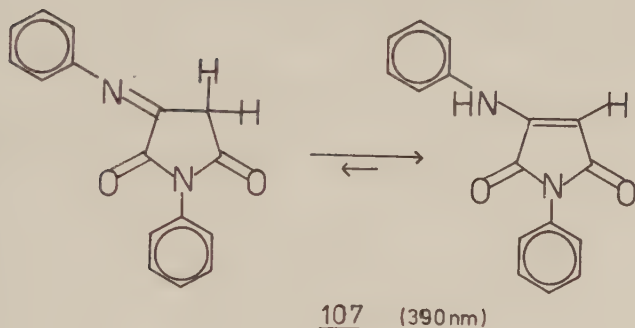
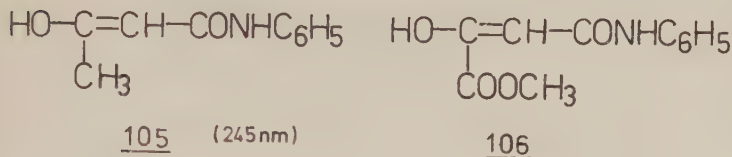
104 (271nm)

Die Struktur von 104 wird durch das IR-Spektrum (Estercarbonyl 1750, Pyridon-CO 1650 cm^{-1}), das NMR-Spektrum und die Elementaranalyse bestätigt.

11. Umsetzungen der Dioxinone mit Aminen und Amiden

Frühere Versuche ergaben, daß das Bisdioxinon 4 Amine glatt zu Amiden der Diketo adipinsäure acyliert. Entsprechende β -Ketosäureamide waren aus den Dioxinonen 1 und 10 zu erwarten; mit Anilin also Acetessigsäureanilid 105 bzw. Oxalessigsäureesteranilid 106. Die Nachprüfung bestä-

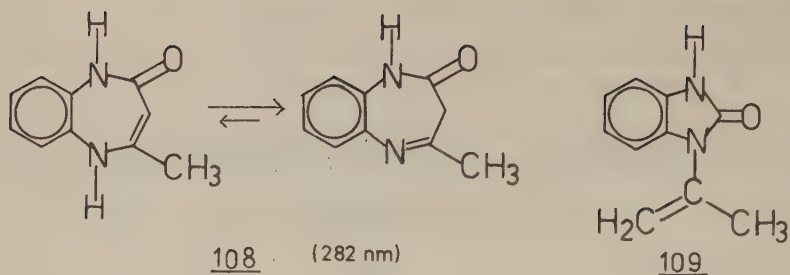
tigte dies für 105, während bei der Umsetzung von 10 das literaturbekannte Maleinimid-Derivat 107 erhalten wurde ^{57, 58)}.



Man wird annehmen dürfen, daß hierbei das Anilid 106 Zwischenprodukt ist und die quantitativ verlaufende Folgereaktion durch die geringe Löslichkeit des Imids 107 bedingt ist. Dem NMR-Spektrum nach liegt 107 in d_6 -DMSO zu etwa 60 % als Enamid vor.

Cyclische Produkte waren auch bei Umsetzungen der Dioxinone mit bifunktionellen Aminen zu erwarten. Zur Überprüfung wurden die Dioxinone mit o-Phenylendiamin umgesetzt.

Mit 1 wurde dabei das Diazepin-Derivat 108 erhalten ^{59, 60, 61)}. Die in der Literatur beschriebene thermische Umlagerung ⁶²⁾ von 108 in Imidazolone 109 wurde unter den von uns angewandten Herstellungsbedingungen nicht beobachtet.



Dem NMR-Spektrum nach liegt 108 vollständig in der Imin-Form vor; die Methylenprotonen (3, 18 ppm) sind mit D_2O nicht austauschbar.

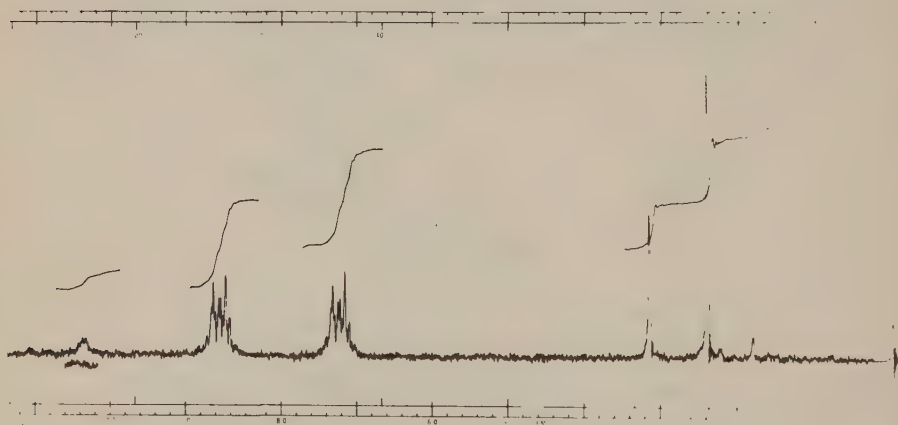
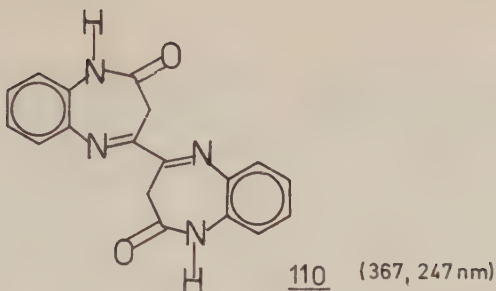


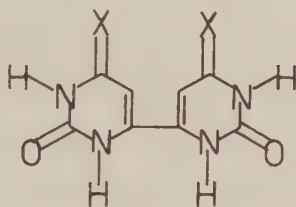
Abb. 24: NMR-Spektrum von 108 in $CDCl_3$

Das entsprechende Bis-Diazepin-Derivat 110 konnte bei der Umsetzung von 4 mit o-Phenylendiamin erhalten werden. Allerdings mußte hier die Cyclisierung in einem gesonderten Reaktionsschritt durch Erhitzen mit HCl /Äthanol unter Rückfluß erzwungen werden. Durch das NMR-Spektrum ließ sich wiederum ausschließen, daß dem Produkt die Struktur des 109 analogen Bis-Imidazolons zukommt.



Der Systematik wegen wurde auch 10 mit o-Phenylendiamin umgesetzt; aus dem Reaktionsgemisch konnte das analoge Methoxyl-Diazepin-Derivat nicht isoliert werden.

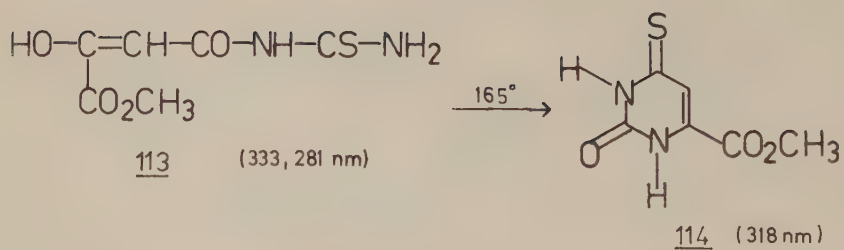
Als weitere Bis-Heterocyclen wurden die Urazile 111 und 112 aus 4 und Harnstoff bzw. Thioharnstoff hergestellt.



111 : X = O

112 : X = S

Führt man diese Reaktionen in Xylol durch, so findet man im allgemeinen offenkettige und cyclische Produkte zu etwa gleichen Anteilen. Um nur die Urazile zu erhalten, war es präparativ am günstigsten, die Umsetzungen in Schmelze vorzunehmen. Erhitzt man allerdings 10 und Thioharnstoff ohne Lösungsmittel, so entsteht nur das offenkettige 113, das bei einer Schmelztemperatur von 165° quantitativ in das bekannte 114 übergeht.



12. Zusammenfassung

Es wird über Herstellung und Umsetzungen der Dioxinone 4 und 10, Derivaten des Oxalyl-bis-ketens bzw. des Methoxycarbonylketens, berichtet. Zu vergleichenden Untersuchungen wird das bekannte Dioxinon 1, Derivat des Diketens, herangezogen.

1. Bei der Thermolyse des Bis-Dioxinon 4 entsteht das Bislacton der Ketipinsäure (11). Dieses wird mit Alkoholen und Aminen zu Estern und Amiden der γ -Alkyldientetrone Säuren umgesetzt, deren Stereochemie geklärt wird. Die Thermolyse von 1 führt zu Dehydracetsäure.

2. Cycloadditionen der beim Erhitzen intermediär auftretenden Acyl-Ketene gelangen mit folgenden 1,2-Dipolarophilen: Carbonylverbindungen, Schiffschen Basen, Isocyanaten (nicht mit Isothiocyanaten), Carbo-diimiden (nicht mit Cyanaten). 1 reagiert dabei teilweise zu Dehydracetsäure.

Intermediäres Oxalyl-bis-keten reagiert mit Isonitril zu einem Bis-Furanon-Derivat, das als Abkömmling der Tetra-oxo-korksäure zu weiteren Umsetzungen befähigt ist.

3. Umsetzungen der Dioxinone mit Nucleophilen.

Die Reaktionen der Dioxinone mit Enaminen sekundärer und primärer Amine ergeben γ -Pyron- bzw. γ -Pyridon-Derivate. Mit o-Phenylendiamin kommt man zu Benz-1,5-diazepinonen, mit (Thio-) Harnstoff zu (Thio-) Urazilen.

Einige der erhaltenen Substanzen sollen auf ihre pharmakologische Wirkung untersucht werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) M.F. Carroll und A.R. Bader, J. Amer. chem. Soc. 75, 5400 (1953)
- 2) N.G. Gaylord u. D.J. Kay, J. Amer. chem. Soc. 77, 6641 (1955)
- 3) A.R. Bader, H.S. Gutowsky u. J.P. Heesch, J. org. Chemistry 21, 821 (1956)
- 4) C.D. Hurd u. C.D. Kelso, J. Amer. chem. Soc. 62, 1548 (1940)
- 5) E. Ziegler u. H.D. Hanus, Monatsh. Chem. 95, 1053 (1964)
- 6) S.J. Davies u. J.A. Elvidge, J. chem. Soc. (London) C 1952, 4109
- 7) J. Beranek, J. Smrť u. F. Sorm, Chem. Listy 48, 679 (1954)
- 8) H.D. Stachel, Angew. Chem. 73, 736 (1961)
- 9) H.D. Stachel, Arch. Pharmaz. 295, 735 (1962)
- 10) H.D. Stachel, Arch. Pharmaz. 298, 417 (1965)
- 11) G. Jäger, Chem. Ber. 105, 137 (1972)
- 12) J. Vollhard, Liebigs Ann. Chemie 282, 1 (1894)
- 13) D. Martin, H.G. Hauthal, Dimethylsulfoxid, Akademie Verlag, Berlin 1971 S. 278
- 14) Synthesis, 9 479 (1970)
- 15) W. Baker et al., J. chem. Soc. (London) C 1952, 1303 u. 1954, 998
- 16) F. Eiden, Arch. Pharmaz. 292, 157 (1959)
- 17) L.J. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, 2. Aufl., Dr. Steinkopff Verlag, Darmstadt, S. 266
- 18) F. Eiden, Arch. Pharmaz. 292, 357, 463 (1959)
- 19) D. Dölcher, Diss. Berlin 1972
- 20) H.D. Stachel, Arch. Pharmaz. 296, 479 (1963)
- 21) A. Spiegel, Liebigs Ann. Chemie 219, 1 (1883)

- 22) P. Karrer, K.A. Gerckens u. W. Heuß, *Helv. Chim. Acta*, 9, 446 (1926)
- 23) O.P. Mittal u. T.R. Seshadri, *J. chem. Soc. (London) C* 1955, 3053
- 24a) G. Koller u. Mitarb., *Monatsh. Chem.* 62, 160 (1933) u. 63, 213 (1933)
- b) M. Asano u. Y. Kameda, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 67, 1522 (1934)
- 25) A. Stoll u. Mitarb., *Experientia (Basel)* 3, 111, 115 (1947)
- 26) J.W. Supniewski, *Ber. Ges. Physiol. exp. Pharmacol* 117, 318 (1940)
- 27) H.D. Stachel, *Chem. Ber.* 93, 1059 (1960)
- 28) H.D. Stachel, *Arch. Pharmaz.* 295, 737 (1962)
- 29) R. Anschütz u. R. Böcker, *Liebigs Ann. Chemie* 368, 53 (1909)
- 30) Spector W.S. *Handbook of Toxicology*, Bd. 1 "Anibiotica", W.B. Saunders Co., Philadelphia 1957
- 31) A.A. Bothner-By, R.K. Harris, *J. Amer. chem. Soc.* 87, 3451, 3445 (1965)
A.A. Bothner-By, D. Jung, *ibid.*, 90, 2342 (1968)
A.A. Bothner-By, E. Moser, *ibid.*, 90, 2347 (1968)
A.A. Bothner-By, D.F. Koster, *ibid.*, 90, 2351 (1968)
- 32) L.F. Fieser, J.L. Hartwell, *J. Amer. chem. Soc.* 57, 1482 (1935)
- 33) H.W. Moore, H.R. Shelden, D.W. Deters, R.J. Wikholm, *J. Amer. chem. Soc.* 92, 1675 (1970)
- 34) E.L. Eliel, "Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen", Verl. Chemie GmbH., Weinheim/Bergstr. 1962 S. 414
- 35) L. Wolff u. W. Schimpff, *Liebigs Ann. Chemie* 315, 145 (1901)
- 36) H. Burghard, *Diss. München* 1972
- 37) D. Breternitz, *Diss. München* 1972

- 38) M. Haas, geplante Diss. München 1973
- 39) H.D. Stachel, Arch. Pharmaz. 294, 775 (1961)
- 40) P.K. Grover u. T.R. Seshadri, J. chem. Soc. (London) C 1960, 2134
- 41) P.K. Grover, u. T.R. Seshadri, Tetrahedron 4, 105 (1958)
- 42) A. Sandoval, L. Zechmeister, J. Amer. chem. Soc. 69, 553 (1947)
- 43) Straus, Liebigs Ann. Chemie 342, 190 (1905)
- 44) A. Smakula, A. Wassermann, Z. physik. chem. A. 155, 353
- 45) M.F. Carroll u. A.R. Bader, J. Amer. chem. Soc. 75, 5402 (1965)
- 46) F. Fischler, F. Schlemmer, "Anleitung zur Harnuntersuchung", Verlag J.F. Bergmann/ München 1966
- 47) R.N. Lacey, J. chem. Soc. (London) C, 1954, 845
- 48) H.D. Stachel, Liebigs Ann. Chemie 689, 118 (1965)
- 49) Hofmann, Schmidt, Wamsler, Reichle, Moosmüller, G.P. 960, 458 (21/3/57)
- 50) H.D. Stachel, Liebigs Ann. Chem. 689, 118 (1965)
- 51) R. Gompper u. J. Stetter, Tetrahedron Letters 1973, 233
- 52) J. Stetter, Diss. München 1973
- 53) R. Neidlein, Angew. Chem. 76, 500 (1964);
Chem. Ber. 97, 3476 (1964);
Arch. Pharmaz. 298, 124 (1965)
- 54) I. Ugi in "Isonitril Chemistry", Academic Press 1971, S. 75
- 55) S. Hünig, E. Benzing u. K. Hübner, Chem. Ber. 94, 486 (1961)
- 56) H.D. Stachel, Angew. Chem. 73, 738 (1961)
- 57) W. Wislicenius, K. Spiro, Chem. Ber. 22, 3350 (1889)

- 58) A. Wohl, W. Freund, Chem. Ber. 40, 2302 (1907)
- 59) W. A. Sexton, J. chem. Soc. (London) C 1942, 303
- 60) J. Davoll, J. chem. Soc. (London) C 1960, 308
- 61) Ried u. P. Stahlhofen, Chem. Ber. 90, 825 (1957)
- 62) M. Israel, L. C. Jones, E. J. Modest, Tetrahedron-Letters
1968, 4811
- 63) H. D. Stachel, Angew. Chem. 69, 507 (1957)

EXPERIMENTELLER TEIL

Experimenteller Teil

Physikalische Meßgeräte

Kernresonanzspektrometer A-60A und T-60, Hersteller Varian; alle δ -Werte beziehen sich auf Tetramethylsilan als innerem Standard.

IR-Spektrophotometer INFRACORD 257, Hersteller Perkin-Elmer, Überlingen.

Ultraviolet-Visible-Spektrophotometer 137 UV, Hersteller Perkin-Elmer.

Schmelzpunktsbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli, Hersteller W. Büchi, Flawil/Schweiz.

Massenspektrometer CH 7, Hersteller Varian.

CHN-Analyser, Modell 185, Hersteller Hewlett und Packard.

Ein Teil der Elementaranalysen wurde in dem mikroanalytischen Labor von Fr. Ilse Beetz, Kronach, ausgeführt.

Spektraldaten

Soweit nichts anderes angegeben ist, beziehen sich die Spektraldaten bei den UV-Spektren auf methanolische Lösungen und bei den IR-Spektren auf KBr-Presslinge. Für die NMR-Spektren sind die Lösungsmittel immer angegeben; die Zahlenwerte beziehen sich auf die δ -Skala.

Die Ausbeutenangaben beziehen sich auf einmal umkristallisierte, getrocknete Reaktionsprodukte.

1. 2,2,6-Trimethyl-2H,4H-1,3-dioxin-4-on (1)¹⁾

50 ml frisch destilliertes Diketen, 50 ml wasserfreies Aceton und 0,3 g p-Toluolsulfonsäure werden 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird überschüssiges Aceton am Rotavapor entfernt und destilliert. Farblose Flüssigkeit, Sdp. 65 - 67°/2 Torr (Sdp. Lit. 65 - 67°/2 Torr). Ausbeute 85 % d. Th.

$C_7H_{10}O_3$ (142,14)

Ber. C 59,14 H 7,09

Gef. C 59,20 H 7,15

UV (MeOH): 247 nm

IR: 3000, 1730, 1640, 1560 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 5,2 (s, 1H); 1,92 (s, 3H); 1,59 (s, 6H)

2. 2,2-Dimethyl-6-oxo-2H,6H-1,3-dioxin-4-carbonsäure (3)

Bei - 30° wird Keten in eine Lösung von 20 ml Oxalylchlorid in 40 ml wasserfreien Äther derart eingeleitet, daß mit dem Gasstrom etwas Aceton in das Reaktionsgefäß gelangt. Nach etwa 2 Stunden ist die Reaktion beendet. Die gelbe Ätherlösung läßt man an der Luft verdunsten; der feste Rückstand wird in Bikarbonatlösung gelöst und mit verd. HCl unter Kühlung ausgefällt. Farblose Kristalle vom Schmp. 126° (aus MeOH). Ausbeute schwankend 50 - 70 % d. Th.

$C_7H_8O_5$ (172,12)

Ber. C 48,83 H 4,69

Gef. C 48,72 H 5,09

UV (MeOH): 270 nm

IR: 3400 - 2500, 1750, 1700, 1640 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 11,66 - 8,3 (breites s, 1H, D_2O); 6,08 (s, 1H); 1,65 (s, 6H)

3. Bis- [2,2-dimethyl-2H,4H-1,3-dioxin-4-on-6-yl] (4)⁶³⁾

Analog 3 leitet man Keten in eine Lösung von 20 ml Oxalylchlorid in 40 ml wasserfreien Äther ein, zunächst 1 Stunde bei -20° , dann weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur. Dabei fällt das Produkt aus. Farblose Kristalle mit Schmp. 152° (aus Acetonitril) (Schmp. d. Lit. $153 - 154^{\circ}$ Zers.). Ausbeute schwankend 60 - 75 % d. Th.

$C_{12}H_{14}O_6$ (254, 23)

Ber. C 56,73 H 5,60

Gef. C 56,46 H 5,56

UV (MeOH): 297 nm

IR: 3110, 1720, 1585 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 5,98 (s, 2H); 1,64 (s, 12H)

4. 2,2-Dimethyl-4-oxo-1,3-dioxolan-5-ylidenessigsäure (8)

1,72 g (0,01 Mol) 3 werden in einer Mischung aus 10 ml Chloroform und 5 ml Oxalylchlorid suspendiert. Der Ansatz wird bei Raumtemperatur so lange gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Diese läßt man an der Luft verdunsten. Der feste Rückstand wird in Bikarbonatlösung gelöst und mit verd. HCl ausgefällt. Farblose Kristalle vom Schmp. 207° (aus Diisopropyläther). Ausbeute fast quantitativ.

$C_7H_8O_5$ (172, 12)

Ber. C 48,83 H 4,69

Gef. C 48,89 H 4,85

UV (MeOH): 258 nm

IR: 3500 - 2500, 1810, 1710, 1660 cm^{-1}

NMR (d_6 -Aceton): 5,64 (s, 1H); 1,80 (s, 6H)

5. 2,2-Dimethyl-4-oxo-1,3-dioxolan-5-ylidenessigsäuremethylester (9)

0,86 g (0,005 Mol) 8 werden in 20 ml frisch bereitete ätherische Diazomethanlösung eingetragen. Der Verdampfungsrückstand besteht aus farblosen Kristallen mit Schmp. 100° (aus wenig MeOH). Ausbeute 85 % d. Th.

$C_8H_{10}O_5$ (186,15)

Ber. C 51,68 H 5,81

Gef. C 51,82 H 5,66

UV (MeOH): 259 nm

IR: 1810, 1795, 1720, 1690 cm^{-1}

NMR: siehe Abbildung

6. 2,2-Dimethyl-6-oxo-2H,6H-1,3-dioxin-4-carbonsäuremethylester (10)

Die Herstellung erfolgt analog 9 aus 3 und Diazomethan. Farblose Kristalle vom Schmp. 62° (aus MeOH).

Ausbeute 70 % d. Th.

$C_8H_{10}O_5$ (186,15)

Ber. C 51,68 H 5,81

Gef. C 52,31 H 5,84

UV (MeOH): 268 nm

IR: 1730, 1640 cm^{-1}

NMR: siehe Abbildung

7. 2,5-Dihydro-furo- [3,2-b] -furan-2,5-dion (11)

(Ketipinsäure-bislacton)

2,54 g (0,01 Mol) 4 werden in 30 ml Toluol drei Stunden unter Rückfluß gekocht. Die klare gelbe Lösung wird am Rotationsverdampfer zur Trockene gebracht. Das gelbe Rohprodukt (Ausbeute 35 % d. Th.) kann durch Sublimation gereinigt werden und bildet dann farblose Kristalle vom Schmp. 122° (Subl.) Rote FeCl₃-Reaktion.

C₆H₂O₄ (138,11)

Ber. C 52,11 H 1,46

Gef. C 51,94 H 1,64

UV (MeOH): 268 nm

IR: 3120, 1830, 1640, 1615 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 5,63 (s, 2H)

8. 6a-Hydroxy-2,5-dioxo-2,5,6,6a-tetrahydro-furo [3,2-b] -furan-

6-(dimethyl-schwefel)-ylid (14)

0,69 g (0,005 Mol) 11 werden in 5 ml DMSO gelöst

(exotherme Reaktion). Zur vollständigen Umsetzung erhitzt man auf 60°. Beim Abkühlen fallen farblose Kristalle aus. Schmp. 220° (aus DMSO). Ausbeute 65 % d. Th.

C₈H₈O₅S (216,19)

Ber. C 44,43 H 3,78 S 14,80

Gef. C 44,55 H 3,61 S 14,71

UV (MeOH): 264 nm

IR: 3015, 1780, 1690, 1640 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO): 6,0 (s, 1H); 3,2 (s, 6H)

9. Pulvinsäure (15)^{22, 23)}

0,29 g (0,01 Mol) 13⁴⁰⁾ werden in 2,7 ml DMSO suspendiert und 15 Minuten auf 50° erwärmt. Beim Verdünnen der klaren gelben Lösung mit Wasser fällt ein gelber Niederschlag aus. Dieser wird auf dem Filter mit reichlich warmem Wasser gewaschen. Hellgelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 215 - 217°. (Schmp. d. Lit. 214°). Grüne FeCl₃-Reaktion. Ausbeute 95 % d. Th.

C₁₈H₁₂O₅ (308,28)

Ber. C 70,29 H 3,89

Gef. C 70,69 H 3,59

UV (MeOH): 367 nm

IR: 3400 - 2800, 1755, 1675, 1590 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO): 12,33 (s, 2H, D₂O); 7,2 - 8,23 (m, 10H)

10. Bis- [2,2-dimethyl-2H,4H-1,3-dioxin-4-thion-6-yl] (17)

1,27 g (0,005 Mol) 4, 5 g Phosphorpentasulfid und 60 ml Benzol werden fünf Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird filtriert und der Rückstand 2- bis 3mal mit Benzol ausgekocht. Die vereinigten Filtrate werden eingedampft, der Rückstand in Aceton gelöst und erneut filtriert. Beim Einengen fallen rote Kristalle aus. Schmp. 180° (aus Benzol). Ausbeute 22 % d. Th.

C₁₂H₁₄O₄S₂ (286,36)

Ber. C 50,42 H 4,92 S 22,3

Gef. C 50,54 H 4,95 S 22,07

UV (Dioxan): 385 nm

IR: 3095, 1560 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 6,76 (s, 2H); 1,80 (s, 12H)

11. (3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäure-methyl-
ester (19) (E-Konfiguration)

γ -Methoxycarbonylmethylen-Tetronsäure

0,27 g (0,002 Mol) 11 werden in 3 ml wasserfreiem Methanol 20 Minuten unter Rückfluß gekocht. Beim Erkalten (evtl. Tiefkühlen) isoliert man farblose Kristalle vom Schmp. 108° (aus Methanol). Rote FeCl_3 -Reaktion.

Ausbeute 95 % d. Th.

$\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_5$ (170,10)

Ber. C 49,41 H 3,63

Gef. C 49,30 H 3,85

UV (MeOH): 269 nm

IR: 3550 - 3000, 1788, 1720, 1680, 1630 cm^{-1}

NMR: siehe Abbildung

12. (3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäure-äthyl-
ester (21)

γ -Äthoxycarbonylmethylen-Tetronsäure

Herstellung analog 19 aus 11 und Äthanol. Farblose Kristalle vom Schmp. 79° (aus Äthanol) Rote FeCl_3 -Reaktion. Ausbeute 85 % d. Th.

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_5$ (184,13)

Ber. C 52,18 H 4,38

Gef. C 52,40 H 4,46

UV (MeOH): 272 nm

IR: 3500 - 2900 schwach, 1790, 1730, 1685, 1635 cm^{-1}

NMR (d_6 -Aceton): 13,3 (s, 1H, D_2O); 6,20 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$);

5,62 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$, D_2O); 4,44 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$);

1,39 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$)

13. (3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäure-n-butylester (22)

7-n-Butoxycarbonylmethylen-Tetronsäure

Herstellung analog 19 aus 11 und n-Butanol. Farblose Kristalle vom Schmp. 50° (aus n-Butanol). Rote FeCl₃-Reaktion. Ausbeute 73 % d.Th.

C₁₀H₁₂O₅ (212, 19)

Ber. C 56,58 H 5,66

Gef. C 56,43 H 5,59

UV (MeOH): 273 nm

IR: 3500 - 2800 schwach, 1790, 1740, 1680, 1640 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO): 11,6 (angehobene Grundlinie 1H, D₂O);

6,26 (d, 1H, J=2Hz); 5,64 (d, 1H, J=2Hz, D₂O);

4,22 (t, 2H, J=6Hz); 0,4 - 1,80 (m, 7H)

14. (3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäure-isopropylester (23)

7-Isopropoxycarbonylmethylen-Tetronsäure

Herstellung analog 19 aus 11 und Isopropylalkohol. Farblose Kristalle vom Schmp. 66° (aus Isopropanol). Rote FeCl₃-Reaktion. Ausbeute 80 % d. Th.

C₉H₁₀O₅ (198, 17)

Ber. C 55,12 H 5,32

Gef. C 54,78 H 5,13

UV (MeOH): 271 nm

IR: 3550 - 2800 schwach, 1800, 1740, 1680, 1650 cm⁻¹

NMR (d_6 -DMSO): 12,0 (angehobene Grundlinie 1H, D_2O);
6,26 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$); 5,70 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$, D_2O);
5,10 (m, 1H); 1,36 (s, 3H); 1,20 (s, 3H)

15. (3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäure-
methoxy-äthylester (24)

7-Methoxy-äthoxycarbonylmethylen-Tetronsäure

Herstellung analog 19 aus 11 und 2-Methoxyäthanol. Farblose Kristalle vom Schmp. 62° (aus Isopropanol). Rote FeCl_3 -Reaktion. Ausbeute 80 % d. Th.

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_6$ (214,17)

Ber. C 50,62 H 4,67

Gef. C 50,98 H 4,77

UV (MeOH): 272 nm

IR: 3500 - 2600, 1775, 1730, 1690, 1635 cm^{-1}

NMR (d_6 -Aceton): 13,0 (s, 1H, D_2O); 6,14 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$);
5,56 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$, D_2O); 4,40 (m, 2H);
3,60 (m, 2H); 3,28 (s, 3H)

16. (3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäurebenzyl-
ester (25)

7-Benzylloxycarbonylmethylen-Tetronsäure

Herstellung analog 19 aus 11 und Benzylalkohol. Farblose Kristalle vom Schmp. 109° (aus MeOH). Rote FeCl_3 -Reaktion. Ausbeute 65 % d.Th.

$C_{13}H_{10}O_5$ (246, 21)

Ber. C 63,43 H 4,06

Gef. C 63,52 H 4,38

UV (MeOH): 273 nm

IR: 3500 - 2700 schwach, 1790, 1730, 1690, 1640 cm^{-1}

NMR (d_6 -Aceton): 13,0 (s, 1H, D_2O); 7,42 (s, 5H); 6,18 (d, 1H, $J=2Hz$);
5,58 (d, 1H, $J=2Hz$, D_2O); 5,4 (s, 2H)

17. (3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäureanilid (26)

(E-Konfiguration)

7-Anilinocarbonylmethylen-Tetronsäure

0,27 g (0,002 Mol) 11 und 2 ml Anilin werden gemeinsam auf 70° erhitzt. Die gelbe Lösung gießt man unter Eiskühlung in 15 ml 10 %ige HCl. Der sofort ausfallende Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Die gelben Kristalle (aus Isopropanol) beginnen bei 220° unter Zersetzung zu schmelzen. Rote $FeCl_3$ -Reaktion. Ausbeute 32 % d.Th.

$C_{12}H_9N_1O_4$ (231,19)

Ber. C 63,33 H 3,89 N 6,06

Gef. C 62,99 H 4,37 N 6,10

UV (MeOH): 318 nm

IR: 3600, 3340, 1760, 1680, 1630, 1550 cm^{-1}

NMR: siehe Abbildung

18. (3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäureamid (27)

7-Aminocarbonylmethylen-Tetronsäure

Herstellung analog 26 aus 11 und 5-n-Ammoniaklösung. Gelbliche Kristalle vom Schmelzpunkt 212° (aus wenig Isopropanol). Rote $FeCl_3$ -Reaktion.

Ausbeute 45 % d. Th.

$C_6H_5N_1O_4$ (155,09)

Ber. C 46,48 H 3,81 N 9,01

Gef. C 46,72 H 3,94 N 8,85

UV (MeOH): 267 nm

IR: 3440, 3210, 3120, 1765, 1680, 1630, 1540 cm^{-1}

NMR (d_6 -Aceton): 8,7 - 10,6 (s, 2H, D_2O); 6,26 (d, 1H, $J=2Hz$);
5,36 (d, 1H, $J=2Hz$, D_2O)

19. (3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäure-n-
butylamid (28)

7-Butylaminocarbonylmethylen-Tetronsäure

Herstellung analog 26 aus 11 und n-Butylamin. Hellgelbes Pulver vom
Schmp. 106 - 108° (Zers.) (aus Isopropanol). Rote $FeCl_3$ -Reaktion.

Ausbeute 42 % d. Th.

$C_{10}H_{13}N_1O_4$ (211,20)

Ber. C 56,89 H 6,17 N 6,64

Gef. C 56,68 H 6,28 N 6,50

UV (MeOH): 274 nm

IR: 3500 (Schulter), 3290, 1760, 1675, 1620, 1575 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 9,33 (s, 1H, D_2O); 6,20 (d, 1H, $J=2Hz$);
5,43 (d, 1H, $J=2Hz$, D_2O); 3,20 (m, 2H);
0,6 - 1,64 (m, 7H)

20. (3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäure-
benzylamid (29)

7-Benzylaminocarbonylmethylen-Tetronsäure

Herstellung analog 26 aus 11 und Benzylamin. Die Reaktionstemperatur darf 50° nicht übersteigen, da sonst 32 entsteht. Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 173° (aus Isopropanol). Rote FeCl₃-Reaktion. Ausbeute 50 % d. Th.

C₁₃H₁₁N₁O₄ (245, 21)

Ber. C 63,78 H 4,49 N 5,72

Gef. C 64,17 H 4,75 N 5,74

UV (MeOH): 278 nm

IR: 3500 (Schulter), 3330, 1770, 1670, 1630, 1570 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO): 10,0 (s, 1H, D₂O); 7,38 (s, 5H); 7,24 (s, 1H, D₂O);

6,30 (d, 1H, J=2Hz); 5,56 (d, 1H, J=2Hz, D₂O);

4,53 (d, 2H, nach D₂O-Zugabe = s)

21. (3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremorpholid
(30)

7-Morpholinocarbonylmethylen-Tetronsäure

Herstellung analog 26 aus 11 und Morpholin in Toluol. Hellgelbes Pulver vom Schmp. 215° (Zers.) (aus Isopropanol). Rote FeCl₃-Reaktion. Ausbeute 38 % d. Th.

C₁₀H₁₂N₁O₅ (226, 19)

Ber. C 53,46 H 4,89 N 6,22

Gef. C 53,70 H 5,05 N 6,34

UV (MeOH): 289 nm

IR: 3500 (schwach), 1775, 1660, 1625, 1550 cm⁻¹

NMR (d_6 -DMSO): 6,84 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$); 5,53 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$, D_2O);
3,70 (s, 8H)

22. 1,4-Dibenzyl-3a,6a-dihydroxy-pyrrolidino- [3,2-b] -pyrrolidin-
2,5-dion (32)

(Ketipinsäure-bis-benzylamid)

0,27 g (0,002 Mol) 11 werden in einer Mischung aus 2 ml Benzylamin und 3 ml tert. Butanol 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man unter Eiskühlung mit verd. HCl und läßt über Nacht stehen. Hellgelbes Pulver vom Schmp. 223° (aus Äthanol). Ausbeute 28 % d. Th.

$C_{20}H_{20}N_2O_4$ (352,36)

Ber. C 68,53 H 5,68 N 7,96

Gef. C 68,73 H 5,70 N 7,88

UV (MeOH): 265, 215 nm

IR: 3260, 1670 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 7,0 - 7,4 (s, 10H); 4,0 - 5,0 (m, 4H).

23. 1,4-Dibenzyl-2,5-dihydro-pyrro - [3,2-b] -pyrrol-2,5dion (33)

0,35 g (0,001 Mol) 32 werden in einer Mischung aus 3 ml DMF und 3 ml Acetanhydrid gelöst. Man fügt 1 - 2 Tropfen (Mikropipette) H_2SO_4 conc. hinzu und erwärmt vorsichtig auf 60° . Nach wenigen Minuten fallen gelbe, schwerlösliche Kristalle vom Schmp. 204° aus. Ausbeute 65 % d.Th.

$C_{20}H_{16}N_2O_2$ (316,33)

Ber. C 75,98 H 5,07 N 8,86

Gef. C 75,57 H 4,96 N 8,82

UV (MeOH): 285, 214 nm

IR: 3100, 1710, 1630 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): 7,34 (s, 10H); 4,8 (s, 2H); 4,60 (s, 4H)

24. (3-Methoxy-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yliden)-essigsäure-methylester (34) (E-Konfiguration)

γ -Methoxycarbonylmethylen-tetronsäure-methyläther

0,34 g (0,002 Mol) 19 werden mit ätherischer Diazomethanlösung methyliert. Der farblose Verdampfungsrückstand schmilzt bei 81° (aus Isopropanol). Ausbeute 85 % d. Th.

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_5$ (184,13)

Ber. C 52,17 H 4,35

Gef. C 51,86 H 4,44

UV (MeOH): 265 nm

IR: 3110, 1790, 1770 (Schulter), 1740, 1670, 1610 cm^{-1}

NMR: (siehe Abbildung)

25. (1-Benzyl-2-hydroxy-3-methoxy-5-oxo-3-pyrrolin-2-yl)-essigsäure-methylester (35)

0,37 g (0,002 Mol) 34 werden in 3 ml Methanol suspendiert. Der Mischung fügt man 0,23 g (0,002 Mol) Benzylamin zu und erhitzt den Ansatz 30 Minuten unter Rückfluß. Die klare gelbe Lösung wird bis zur Trübung mit Wasser versetzt. Nach 24stündigem Stehen im Kühlschrank sind gelbe Kristalle vom Schmp. 155° ausgefallen. Ausbeute 35 % d.Th.

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_1\text{O}_5$ (291,28)

Ber. C 62,44 H 5,75 N 4,87

Gef. C 62,72 H 5,58 N 4,98

UV (MeOH): 253 nm

IR: 3500 - 2700, 1740, 1670, 1640 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 7,30 (s, 5H); 6,60 (s, 1H, D_2O); 5,20 (s, 1H);

4,40 (d, 2H, nach D_2O -Zugabe = s); 3,80 (s, 3H);

3,32 (s, 3H); 2,80 (s, 2H)

26. (3-Methoxy-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yliden)-essigsäuremethyl-
ester (41) (Z-Konfiguration)

Herstellung analog 34 aus 37 und Diazomethan. Farblose Kristalle vom Schmp. 132 - 133° (aus Methanol). Ausbeute 85 % d.Th.

$C_8H_8O_5$ (184,13)

Ber. C 52,17 H 4,35

Gef. C 51,91 H 4,43

UV (MeOH): 263 nm

IR: 3120, 1795, 1730, 1670, 1630 cm^{-1}

NMR: siehe Abbildung

27. (3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäure (43)

7-Carboxymethylen-Tetronsäure (E-Konfiguration)

0,54 g (0,004 Mol) 11 und 5 ml Wasser werden 30 Minuten unter Rückfluß gekocht. Nach 24 Stunden sind hellgelbe Kristalle ausgefallen.

Schmelzpunkt 185° (aus Wasser). Rote $FeCl_3$ -Reaktion. Ausbeute 65 % d. Th.

$C_6H_4O_5$ (156,08)

Ber. C 46,28 H 2,58

Gef. C 46,69 H 2,86

UV (MeOH): 264 nm

IR: 3400 - 2300, 1750, 1730, 1690, 1635 cm^{-1}

NMR (d_6 -Aceton): 9,0 - 11,6 (angehobene Grundlinie 2H, D_2O);
6,12 (d, 1H, $J=2Hz$); 5,54 (d, 1H, $J=2Hz$, D_2O)

28. (3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäures-

Natrium (44)

γ -Carboxylatomethylen-tetronsäures-Natriumsalz (E-Konfiguration)

0,27 g (0,002 Mol) 11 werden in 2 ml 3 n-NaOH unter Eiskühlung gelöst. Nach 15 Minuten wird der klaren Lösung - bis zur schwach sauren Reaktion - verd. HCl zugesetzt. Der sofort ausfallende Niederschlag wird mit Äther gewaschen und 5 Stunden bei 100° im Vakuum getrocknet. Hellgelbes Pulver das sich oberhalb 350° zersetzt. Rote $FeCl_3$ -Reaktion. Ausbeute 45 %. Th.

$C_6H_5O_6Na$ (196,08)

Ber. C 36,91 H 2,58 Na 11,75

Gef. C 37,23 H 2,69 Na 11,89

UV (MeOH): 265 nm

IR: 3510, 3390, 1780, 1640 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 5,60 (d, 1H, $J=2Hz$); 4,71 (d, 1H, $J=2Hz$); 3,40 (s, 2H)

29. 4,4'-Methylen-bis-(3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden
essigsäuremethylester) (46)

α, α' -Bis-(γ -Methoxycarbonylmethylen-Tetronsäure)

0,34 (0,002 Mol) 19 und 2 ml wässrige Formaldehydlösung werden unter Zusatz einer geringen Menge H_2SO_4 im Autoklaven 30 Minuten auf 100° erhitzt. Beim Abkühlen erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 226° (aus reichlich Isopropanol). Ausbeute 55 % d. Th.

$C_{15}H_{12}O_{10}$ (352,24)

Ber. C 51,26 H 3,41

Gef. C 51,48 H 3,69

UV (MeOH): 272 nm

IR: 1790, 1700, 1640 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 6,33 (s, 2H); 3,92 (s, 6H); 3,32 (s, 2H)

30. 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-diyliden-diessigsäure (48)

Zu 1,27 g (0,005 Mol) 4 fügt man unter Eiskühlung 15 ml 100 %ige H_2SO_4 . Die Suspension wird bei Raumtemperatur so lange gerührt, bis eine klare, hellgelbe Lösung entstanden ist (1 - 2 Stunden). Unter guter Kühlung fügt man abs. Äther (60 - 80 ml) hinzu, wobei ein feiner Niederschlag ausfällt. Dieser wird abgesaugt und mit reichlich Äther säurefrei gewaschen. Farblose Kristalle, die sich ab 280° zersetzen. Die Reinigung erfolgt durch Lösen in Bikarbonatlösung und Ausfällen mit verd. HCl. Ausbeute 12 % d. Th.

$C_9H_{10}O_6$ (214,17)

Ber. C 50,07 H 4,63

Gef. C 49,72 H 4,48

UV (MeOH): 304, 294 nm

IR: 3400 - 2300, 1700, 1630 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 10,5 - 12,6 (schwaches Ansteigen der Grundlinie
2H, D_2O); 5,68 (s, 2H); 1,62 (s, 6H)

31. 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-diyliden-diessigsäuredimethylester (49)

Herstellung analog 34 aus 48 und Diazomethan. Farblose Kristalle vom Schmp. 147° . Ausbeute 62 % d. Th.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_6$ (242, 22)

Ber. C 54,52 H 5,78

Gef. C 54,59 H 5,80

UV (MeOH): 303 nm

IR: 1725, 1645 cm^{-1}

NMR: siehe Abbildung

32. (3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäure-anilid (51)

(Z-Konfiguration)

0,5 g 50³⁹⁾ werden in 5 ml Toluol suspendiert und auf 110° erhitzt.

Dabei entsteht zunächst eine klare gelbe Lösung, die nach wenigen Minuten trübe wird. Nach 10 Minuten ist die Reaktion beendet. Um ein möglichst reines Produkt zu erhalten, saugt man noch heiß ab. Gelbes Pulver vom Schmp. $173 - 177^\circ$ (Zers.) (aus Dioxan). Rote FeCl_3 -Reaktion.

Ausbeute 14 % d. Th.

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_1\text{O}_4$ (231, 19)

Ber. C 63,33 H 3,89 N 6,06

Gef. C 63,20 H 3,85 N 5,64

UV (MeOH): 270 nm

IR: 3600 (Schulter), 3380, 1800, 1670, 1600, 1570 cm^{-1}

NMR: siehe Abbildung

33. (3-Methoxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäureanilid (52)

(E-Konfiguration)

(7 -Anilincarbonylmethylen-tetronsäure-methyläther)

Herstellung analog 34 aus 26 (in MeOH gelöst) und Diazomethan. Gelbes Pulver vom Schmp. 115° (aus Essigester). Ausbeute 46 % d. Th.

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_1\text{O}_4$ (245, 21)

Ber. C 63,59 H 4,52 N 5,72

Gef. C 63,29 H 4,86 N 5,64

UV (MeOH): 264 nm

IR: 3285, 1775, 1670, 1640, 1610, 1545 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 10,3 (s, 1H, D_2O); 7,0 - 7,8 (m, 5H); 6,40 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$); 5,92 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$); 3,90 (s, 3H)

34. (3-Methoxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäureanilid (53)

(Z-Konfiguration)

(7 -Anilincarbonylmethylen-tetronsäure-methyläther)

Herstellung analog 34 aus 51 und Diazomethan. Gelbe Kristalle vom Schmp. 149° nach schichtchromatographischer Reinigung. Rohausbeute 34 % d. Th.

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_1\text{O}_4$ (245, 21)

Ber. C 63,59 H 4,52 N 5,72

Gef. C 63,32 H 4,31 N 5,59

UV (MeOH): 263 nm

IR: 3290, 1770, 1665, 1600, 1540 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 10,2 (s, 1H, D_2O); 7,0 - 7,8 (m, 5H); 6,0 (s, 1H);
5,82 (s, 1H); 4,02 (s, 3H)

35. 2,2-Pentamethylen-6-methyl-2H,4H-1,3-dioxin-4-on (59)

Ein Gemisch aus 1,42 g (0,01 Mol) 1 und 2 g Cyclohexanon wird im Glycerinbad 1 Stunde lang auf 105° erhitzt. Der flüssige Ansatz wird im Vakuum destilliert. Bei 140° Badtemperatur geht ein hellgelbes Oel vom Sdp. 93°/1 Torr über. Ausbeute 23 % d. Th.

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (182,22)

Ber. C 65,32 H 8,23

Gef. C 65,62 H 8,40

UV (MeOH): 308 (schwach), 270 nm

IR: 2960, 2880, 1740, 1645 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): 5,20 (s, 1H); 1,2 - 2,4 (m, 13H); (im Multiplett bei
2,0 s, 3H)

36. Bis- [2,2-pentamethylen-2H,4H-1,3-dioxin-4-on-6-yl] (60)

1,27 g (0,005 Mol) 4 und 1,24 g Cyclohexanon werden 5 Minuten auf 120° erhitzt. Beim Abkühlen setzt, meist erst nach Reiben mit einem Glasstab, Kristallisation ein. Farblose Kristalle vom Schmp. 155° (aus Acetonitril). Ausbeute 85 % d. Th.

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (334,38)

Ber. C 64,72 H 6,58

Gef. C 65,08 H 6,82

UV (MeOH): 298 nm

IR: 2940, 2890, 1740, 1595 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 6,0 (s, 2H); 1,2 - 2,0 (m, 20H)

37. 2,2-Pentamethylen-6-oxo-2H,6H-1,3-dioxin-4-carbon-säuremethyl-
ester (61)

Herstellung analog 60 aus 10 und Cyclohexanon. Reaktionstemperatur 110° (5 Minuten). Überschüssiges Cyclohexanon wird durch Destillation entfernt. Den öligen Rückstand läßt man an der Luft abdunsten. Hellgelbes Produkt vom Schmp. 59° (aus Isopropanol/Wasser). Ausbeute 45 % d. Th.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (226,22)

Ber. C 58,49 H 6,19

Gef. C 58,36 H 6,29

UV (MeOH): 270, 227 nm

IR: 2960, 2860, 1745, 1640 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): 6,18 (s, 1H); 3,84 (s, 3H); 1,20 - 2,20 (m, 10H)

38. Bis- [2-phenyl-2H,4H-1,3-dioxin-4-on-6-yl] (62)

1,27 g (0,005 Mol) 4 und 2 ml Benzaldehyd werden 10 Minuten auf 105° erhitzt. Aus der zunächst klaren Lösung fallen gelbe Kristalle aus, die nach Waschen mit Äther farblos sind. Schmp. $172 - 174^\circ$ (Zers.) Ausbeute 60 % d. Th.

$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_6$ (350,32)

Ber. C 68,57 H 4,00

Gef. C 68,26 H 4,00

UV (MeOH): 293 nm

IR: 3100, 1725, 1580 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 7,3 - 7,8 (m, 10H); 6,92 (s, 2H); 6,28 (s, 2H)

39. 6-Oxo-2-phenyl-2H,6H-1,3-dioxin-4-carbonsäuremethylester (63)

Herstellung analog 62 aus 10 und Benzaldehyd. Der Überschuß an Benzaldehyd wird durch Destillation entfernt. Den öligen Rückstand löst man in wenig Isopropanol und versetzt mit Wasser bis zur beginnenden Trübung. Durch Reiben mit dem Glasstab und Eiskühlung erhält man ein hellgelbes Rohprodukt. Farbloses Kristallisat vom Schmp. 56° (aus Isopropanol/Wasser). Ausbeute 32 % d. Th.

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_5$ (234, 20)

Ber. C 61,43 H 4,78

Gef. C 61,18 H 4,93

UV (MeOH): 260, 228 nm

IR: 1745, 1630 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): 7,3 - 7,7 (m, 5H); 6,46 (s, 1H); 6,36 (s, 1H); 3,90 (s, 3H)

40. Bis- [2-(4-chlorphenyl)-2H,4H-1,3-dioxin-4-on-6-yl] (64)

1,27 g (0,005 Mol) 4 und 1,73 g p-Chlorbenzaldehyd, suspendiert in 20 ml Toluol, werden eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach 15 Minuten ist eine klare Lösung entstanden, aus der alsbald weiße Kristalle ausfallen. Zweckmäßig saugt man noch heiß ab (bei 80° ist p-Chlorbenzaldehyd in Toluol löslich). Farblose Kristalle vom Schmp. 196° . Ausbeute 42 % d. Th.

$\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{O}_6\text{Cl}_2$ (419, 21)

Ber. C 57,38 H 2,89 Cl 16,89

Gef. C 57,11 H 3,12 Cl 16,56

UV (MeOH): 288 nm

IR: 3100, 1735, 1605, 1580 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO): 10,1 (s, 2H); 7,40 - 8,17 (m, 10H)

41. 6-Oxo-2-(4-chlorphenyl)-2H,6H-1,3-dioxin-4-carbonsäure-methyl-
ester (65)

Herstellung analog 64 aus 10 und p-Chlorbenzaldehyd. Nach Einengen am Rotavapor fallen hellgelbe Nadeln aus. Nach Umkristallisieren aus MeOH/Wasser farblose Kristalle vom Schmp. 112°. Ausbeute 25 % d. Th.

C₁₂H₉O₅Cl₁ (268,64)

Ber. C 53,82 H 3,37 Cl 13,05

Gef. C 53,78 H 3,42 Cl 13,02

UV (MeOH): 258, 228 nm

IR: 3100, 1745, 1630 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): 7,60 (s, 4H); 6,50 (s, 1H); 6,42 (s, 1H); 3,94 (s, 3H)

42. 6-Methyl-2-trichlormethyl-2H,4H-1,3-dioxin-4-on (66)

1,42 g (0,01 Mol) 1 und 2 ml Chloral werden 1 Stunde lang auf 105° erhitzt. Nach dem Abkühlen fallen gelbe Kristalle aus. Umkristallisation aus Isopropanol. Farbloses Kristallisat vom Schmp. 97°. Ausbeute 83 % d.Th.

C₆H₅O₃Cl₃ (231,45)

Ber. C 31,18 H 2,18 Cl 45,80

Gef. C 31,39 H 2,30 Cl 45,63

UV (MeOH): 240 nm

IR: 3120, 2930, 1750, 1640 cm⁻¹

NMR: siehe Abbildung

43. Bis- [2-trichlormethyl-2H, 4H-1, 3-dioxin-4-on-6-yl] (67)

Herstellung analog 66 aus 4 und Chloral. Farblose Kristalle vom Schmp. 221° (Zers.) (aus Methanol). Ausbeute 87 % d. Th.

$C_{10}H_4O_6Cl_6$ (432, 85)

Ber. C 27,89 H 0,93 Cl 49,00

Gef. C 28,24 H 1,18 Cl 48,86

UV (MeOH): 287 nm

IR: 3100, 2910, 1750, 1600 cm^{-1}

NMR: siehe Abbildung

44. 6-Oxo-2-trichlormethyl-2H, 6H-1, 3-dioxin-4-carbonsäuremethyl-
ester (68)

Herstellung analog 66 aus 10 und Chloral. Das erhaltene hellgelbe Öl reibt man mit Äther an und läßt abdunsten. Farblose Kristalle vom Schmp. 98° (aus Isopropanol/Wasser). Ausbeute 58 % d. Th.

$C_7H_5O_5Cl_3$ (275, 46)

Ber. C 30,78 H 1,83 Cl 38,48

Gef. C 31,21 H 1,98 Cl 37,97

UV (MeOH): 257 nm

IR: 3110, 2935, 1750, 1725, 1625 cm^{-1}

NMR: siehe Abbildung

45. 2,6-Dimethyl-2-phenyl-2H, 4H-1, 3-dioxin-4-on (69) ¹⁾

1,42 g (0,01 Mol) 1 und 1,2 g Acetophenon werden 1 Stunde lang auf 110° erhitzt. Die rote Lösung versetzt man mit wenig Cyclohexan und

kühlt tief. Schwach gelbe Kristalle vom Schmp. 93° (aus Benzol, Cyclohexan) (Schmp. d. Lit. $93,5^{\circ}$). Ausbeute 12 % d. Th. (Nebenprodukt Dehydracetsäure 16)

$C_{12}H_{12}O_3$ (204, 21)

Ber. C 70,52 H 5,92

Gef. C 70,26 H 5,62

UV (MeOH): 249 nm

IR: 3100, 1740, 1640, 1500 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 7,4 - 7,58 (m, 5H); 5,20 (s, 1H); 2,04 (s, 3H); 1,90 (s, 3H)

46. 3-Acetyl-cumarin (70)

1,42 g (0,01 Mol) 1 und 2 g Salicylaldehyd werden 90 Minuten lang auf 110° erhitzt, nach dem Abdestillieren des überschüssigen Salicylaldehyds an der Ölpumpe erstarrt der Rückstand zu einem Kristallbrei. Farbloses Pulver vom Schmp. 120° (aus Xylol - Tiefkühlen). Ausbeute 12 % d. Th.

$C_{11}H_8O_3$ (188, 17)

Ber. C 70,38 H 4,29

Gef. C 70,62 H 4,55

UV (MeOH): 299, 235 nm

IR: 1750, 1685, 1625, 1565 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 8,60 (s, 1H); 7,2 - 8,9 (m, 4H); 2,80 (s, 3H)

47. 1-Acetoacetoxy-resorcin (71)

1,42 g (0,01 Mol) 1 und 1,2 g Resorcin werden 90 Minuten lang auf 120° erhitzt. Beim Abdestillieren des nicht umgesetzten 1 fallen farb-

lose Kristalle vom Schmelzpunkt 106° (aus Xylol) aus. Rote FeCl_3 -
Reaktion. Ausbeute 38 % d. Th.

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4$ (194, 18)

Ber. C 62,00 H 5,14

Gef. C 62,01 H 4,99

UV (MeOH): 277, 240 nm

IR: 3380, 1740, 1720, 1625, 1595, 1500 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 6,50 - 7,40 (m, 4H); 3,92 (s, 2H); 2,30 (s, 3H)

48. β -Methylumbelliferon (72)⁴⁶⁾

Eine Suspension von 1 g 71 in 5 ml Wasser wird mit 5 ml H_2SO_4 conc. unterschichtet. Die beiden Phasen werden vorsichtig gemischt. Nach vollständiger Lösung von 71 verdünnt man mit 30 ml Wasser, wobei ein Niederschlag ausfällt. Farblose Kristalle vom Schmp. 184° (Schmp. d. Lit. 186°). Ausbeute 22 % d. Th.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3$ (176, 16)

Ber. C 68,20 H 4,55

Gef. C 68,28 H 4,53

UV (MeOH): 324, 234 nm

IR: 3500, 1670, 1610, 1520 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 10,8 (s, 1H, D_2O); 6,72 - 7,70 (m, 3H); 6,16 (s, 1H);
2,40 (s, 3H)

49. Bis- [2,3-diphenyl-3,4-dihydro-2H-1,3-oxazin-4-on-6-yl] (73)

1,27 g (0,005 Mol) 4, 3,62 g (0,01 Mol) Benzalanilin und 10 ml Toluol werden 30 Minuten unter Rückfluß gekocht. Beim Erkalten fallen farblose Kristalle vom Schmp. 187° aus. Ausbeute 42 % d. Th.

$C_{32}H_{24}N_2O_4$ (500, 53)

Ber. C 76,12 H 4,82 N 5,58

Gef. C 76,49 H 5,00 N 5,42

UV (MeOH): 333, 228 nm

IR: 1660, 1580, 1500 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 6,60 - 8,20 (m)

50. 4-Oxo-2,3-diphenyl-3,4-dihydro-2H-1,3-oxazin-6-carbon-säure-methylester (74)

Herstellung analog 73 aus 10 und der äquivalenten Menge Benzalanilin. Toluol wird am Rotavapor entfernt und der ölige Rückstand mit Äther angerieben. Farblose Kristalle vom Schmp. 126⁰ (aus Isopropanol). Ausbeute 32 % d. Th.

$C_{18}H_{15}N_1O_4$ (309, 31)

Ber. C 69,92 H 4,86 N 4,54

Gef. C 70,19 H 4,85 N 4,56

UV (MeOH): 264, 230 nm

IR: 1720, 1660, 1620, 1580, 1500 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 7,44 (s, 5H); 7,22 (s, 5H); 6,80 (s, 1H); 6,38 (s, 1H);
3,80 (s, 3H)

51. 3-Hydroxy-4-oxo-2-phenyl-3,4-dihydro-2H-1,3-oxazin-6-carbon-säuremethylester (75)

Herstellung analog 74 aus 10 und Benzaldoxim. Farblose Kristalle vom Schmp. 96⁰ (aus Isopropanol). Rote $FeCl_3$ -Reaktion. Ausbeute 34 % d. Th.

$C_{12}H_{11}N_1O_5$ (249, 20)

Ber. C 57,91 H 4,43 N 5,63

Gef. C 57,80 H 4,32 N 5,60

UV (MeOH): 259 nm

IR: 3500, 1730, 1670, 1605 cm^{-1}

NMR: siehe Abbildung

52. 6-Methyl-3-phenyl-3,4-dihydro-2H-1,3-oxazin-2,4-dion (76)

1,42 g (0,01 Mol) 1 und 1,3 g Phenylisocyanat werden 5 Minuten zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten fallen gelbe Kristalle aus; die aus reichlich Isopropanol umkristallisiert werden. Farbloses Kristallpulver vom Schmp. 164 (Schmp. d. Lit. 163⁰). Ausbeute 74 % d. Th.

$C_{11}H_9N_1O_3$ (203, 18)

Ber. C 65,03 H 4,43 N 6,90

Gef. C 65,28 H 4,32 N 6,99

UV (MeOH): 235 nm

IR: 1770, 1700, 1600, 1500 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 7,18-7,70 (m, 5H); 5,90 (s, 1H); 2,28 (s, 3H)

53. Bis- [3-phenyl-3,4-dihydro-2H-1,3-oxazin-2,4-dion-6-yl] (77)

Herstellung analog 76 aus 4 und Phenylisocyanat. Gelbe Kristalle vom Schmp. 220⁰ (Zers.). Ausbeute 42 % d. Th.

$C_{20}H_{12}N_2O_6$ (376, 30)

Ber. C 63,91 H 3,19 N 7,15

Gef. C 63,99 H 3,48 N 6,75

UV (MeOH): 285 nm

IR: 3100, 1765, 1690, 1610, 1500 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 7,2 - 7,6 (m, 10H); 6,2 (s, 2H)

54. 2,4-Dioxo-3-phenyl-3,4-dihydro-2H-1,3-oxazin-6-carbonsäure-
methylester (78)

Herstellung analog 76 aus 10 und Phenylisocyanat. Farblose Kristalle vom Schmp. 149° (aus Isopropanol). Ausbeute 52 % d. Th.

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_1\text{O}_5$ (247, 19)

Ber. C 58,25 H 3,67 N 5,67

Gef. C 57,99 H 3,87 N 5,36

UV (MeOH): 247 nm

IR: 1770, 1720, 1600, 1560, 1500 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 7,2 - 7,60 (m, 5H); 6,82 (s, 1H); 3,84 (s, 3H)

55. Bis- [3-cyclohexyl-3,4-dihydro-2H-1,3-oxazin-2,4-dion-6-yl] (79)

Herstellung analog 76 aus 4 und Cyclohexylisocyanat. Farblose Kristalle vom Schmp. 270° (Zers.). Ausbeute 82 % d. Th.

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ (388, 40)

Ber. C 62,20 H 6,22 N 7,19

Gef. C 62,21 H 6,47 N 6,98

UV (MeOH): 285 nm

IR: 2960, 2860, 1770, 1700 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 6,2 (s, 2H); 1,2 - 2,6 (m, 22H)

56. 6-Methyl-3-cyclohexyl-3,4-dihydro-2H-1,3-oxazin-2,4-dion (80)

Herstellung analog 76 aus 1 und Cyclohexylisocyanat. Farblose Kristalle vom Schmp. 173° (aus Isopropanol). Ausbeute 62 % d. Th.

$C_{11}H_{15}N_1O_3$ (209,23)

Ber. C 63,24 H 7,19 N 6,72

Gef. C 63,49 H 6,91 N 6,80

UV (MeOH): 233 nm

IR: 2940, 2860, 1765, 1710, 1660 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 5,80 (s, 1H); 2,22 (s, 3H); 1,2 - 2,60 (m, 11H)

57. 3-Cyclohexyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-1,3-oxazin-6-carbonsäuremethylester (81)

Herstellung analog 76 aus 10 und Cyclohexylisocyanat. Farblose Kristalle vom Schmp. 110° (aus Methanol). Ausbeute 52 % d. Th.

$C_{12}H_{15}N_1O_5$ (253,24)

Ber. C 56,98 H 5,94 N 5,53

Gef. C 56,77 H 6,08 N 5,38

UV (MeOH): 247 nm

IR: 2940, 2860, 1770, 1735, 1700 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 6,64 (s, 1H); 3,84 (2, 3H); 0,90 - 2,20 (m, 11H)

58. Ketipinsäure-di-tert.-butylester (82)

1,27 g (0,005 Mol) 4, 1 ml Phenylisothiocyanat und 10 ml tert. Butanol werden 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Beim Erkalten fallen farblose Nadeln vom Schmp. 121° aus. Rote $FeCl_3$ -Reaktion. Ausbeute 44 % d.Th.

$C_{14}H_{22}O_6$ (286, 31)

Ber. C 59,27 H 7,65

Gef. C 59,63 H 7,45

UV (MeOH): 292 nm

IR: 2980, 1640, 1585 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 11,8 (s, D_2O); 5,8 (s); 3,64 (s) die drei Signale zusammen entsprechen 4H der Keto- und Enol-Form (35 % : 65 %); 1,54 (s, 18H)

59. Bis- [3-cyclohexyl-2-cyclohexylimino-3,4-dihydro-2H-1,3-oxazin-4-on-6-yl] (84)

1,27 g (0,005 Mol) 4 und 4 g N,N-Dicyclohexylcarbodiimid werden 2 Stunden auf 105° erhitzt. Beim Erkalten fallen gelbe Kristalle aus, die nach Waschen mit Aceton farblos sind. Schmp. 222°. Ausbeute 85 % d. Th.

$C_{32}H_{16}N_4O_4$ (550, 72)

Ber. C 69,89 H 8,37 N 10,22

Gef. C 69,56 H 8,25 N 10,36

UV (MeOH): 322, 261 nm

IR: 1675, 1615 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 5,96 (s, 2H); 0,9 - 2,2 (m, 44H)

60. N-(3-Isopropyl-2-isopropylimino-4-oxo-3,4-dihydro-2H-1,3-oxazin-6-carbonyl)-N,N'-diisopropyl-harnstoff (87)

0,5 g 3 und 2 g N,N-Diisopropylcarbodiimid werden 5 Minuten auf 115° erhitzt. Nach mehrstündigem Stehen im verschlossenen Kolben (Kühlschrank) ist ein hellgelber Niederschlag ausgefallen. Farblose

Kristalle vom Schmp. 164° (aus Methanol). Ausbeute 28 % d. Th.

$C_{18}H_{30}N_4O_4$ (366,44)

Ber. C 59,02 H 8,18 N 15,26

Gef. C 58,98 H 7,87 N 15,55

UV (MeOH): 234 nm

IR: 3360, 1740, 1680, 1640 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 6,0 (s, 1H); 5,1 (m, 2H); 4,1 (m, 2H); 2,1 (s, 1H);

1,0 - 1,6 (m, 24H)

61. N-(3-Cyclohexyl-2-cyclohexylimino-4-oxo-3,4-dihydro-2H-1,3-oxazin-6-carbonyl)-N,N'-dicyclohexyl-harnstoff (88)

Herstellung analog 87 aus 3 und N,N-Dicyclohexylcarbodiimid. Das Rohprodukt wird mit Aceton gewaschen. Farblose Kristalle vom Schmp. 232° . Ausbeute 34 % d. Th.

$C_{30}H_{46}N_4O_4$ (526,70)

Ber. C 68,67 H 9,36 N 10,62

Gef. C 69,07 H 9,59 N 10,85

UV (MeOH): 239 nm

IR: 3340, 1630, 1580 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 5,60 (s, 2H); 0,8 - 2,3 (m, 44H)

62. 2-Dimethylamino-6-methyl-4H-1,3-oxazin-4-on (90)⁵²⁾

1,42 g (0,01 Mol) 1 und 1,2 g Dimethylcynamid werden 5 Minuten zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen fällt ein gelber Niederschlag aus. Farblose Kristalle vom Schmp. 155° (aus Xylol) (Lit.: Schmp. $145 - 147^{\circ}$). Ausbeute 62 % d. Th.

$C_7H_{10}N_2O_2$ (154, 14)

Ber. C 54,48 H 6,47 N 18,35

Gef. C 54,22 H 6,23 N 18,58

UV (MeOH): 250, 228 nm

IR: 3060, 1675, 1575 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 5,78 (s, 1H); 3,16 (s, 6H); 2,18 (s, 3H)

63. 2-Dimethylamino-4-oxo-4H-1,3-oxazin-6-carbonsäuremethylester (92)

Herstellung analog 90 aus 10 und Dimethylcyanamid. Farblose Kristalle vom Schmp. 128° (aus Isopropanol). Ausbeute 56 % d. Th.

$C_8H_{10}N_2O_4$ (198, 15)

Ber. C 48,45 H 5,05 N 14,15

Gef. C 48,50 H 5,15 N 14,10

UV (MeOH): 230 nm

IR: 3050, 1735, 1655 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 6,80 (s, 1H); 4,04 (s, 3H); 3,33 (s, 6H)

64. Bis- [2-cyclohexylimino-2,3-dihydro-furan-3-on-5-yl] (93)

1,27 g (0,005 Mol) 4 und 2 g Cyclohexylisonitril werden 90 Minuten auf 100° erhitzt. Aus dem dunkelbraunen Ansatz fallen beim Erkalten gelbe Kristalle aus. Das Produkt wird mit wenig eiskaltem Äther gewaschen. Gelbe Kristalle vom Schmp. 180° (Zers.). Ausbeute 15 - 20 % d. Th.

$C_{20}H_{24}N_2O_4$ (356, 40)

Ber. C 67,50 H 6,75 N 7,88

Gef. C 67,61 H 6,85 N 7,93

UV (MeOH): 354, 270 nm

IR: 3100, 2940, 2860, 1720, 1690, 1635 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 6,94 (s, 2H); 1,0 - 2,1 (m, 22H)

65. 4,5-Diacetoxy-2,7-dioxo-octa-3,5-dien-1,8-disäure-bis-cyclo-
hexylamid (94)

1 g 93 und 10 ml Eisessig werden 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Gelber Niederschlag vom Schmp. 187° (Zers.) (aus Eisessig). Ausbeute 24 % d. Th.

$C_{24}H_{32}N_2O_8$ (476,50)

Ber. C 60,50 H 6,74 N 5,88

Gef. C 60,41 H 6,57 N 5,83

UV (MeOH): 311 nm

IR: 3320, 1790, 1655, 1595 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 7,82 (s, 2H, D_2O); 7,0 (s, 2H); 2,56 (s, 6H);
1,0 - 2,20 (m, 22H)

66. 2,4,5,7-Tetraoxo-octan-1,8-disäure-cyclohexylamid (95)

1,0 g 93, 10 ml Dioxan und 10 Tropfen HCl conc. werden bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt. Hellgelber Niederschlag, der aus Acetonitril umkristallisiert wird. Fast farbloses Produkt vom Schmp. 181° (Zers.). Rote $FeCl_3$ -Reaktion. Ausbeute 27 % d. Th.

$C_{20}H_{28}N_2O_6$ (392,42)

Ber. C 61,25 H 7,20 N 7,14

Gef. C 61,12 H 7,34 N 7,02

UV (MeOH): 323 nm

IR: 3300, 1665, 1610 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): 7,0 - 7,20 (verbreiterte Absorption); 3,5-4,2 (verbreiterte Absorption). Beide Signale zusammen entsprechen 6H der Keto- und Enol-Form. 0,9 - 2,2 (m, 22H)

67. 4,5-Dibenzylamino-2,7-dioxo-octa-3,5-dien-1,8-disäure-bis-cyclohexylamid (96)

Zu 1,0 g 93 in 10 ml Äther wird unter Rühren bei Raumtemperatur 1,0 ml Benzylamin getropft. Nach 2 Stunden ist ein hellbrauner Niederschlag ausgefallen. Schwach gelbes Pulver vom Schmp. 192° (Zers.) (aus Diisopropyläther). Rote FeCl_3 -Reaktion. Ausbeute 34 % d. Th.

$\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_4$ (570,71)

Ber. C 71,80 H 7,43 N 9,84

Gef. C 71,70 H 7,48 N 9,73

UV (MeOH): 349 nm

IR: 3300, 1660, 1610, 1580 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): 11,0 (s, 2H, D_2O); 7,2 - 7,4 (s, 10H); 7,0 (s, 2H);
4,20 (d, 4H, nach D_2O -Zugabe = s); 1,0 - 2,1 (m, 22H)
6,32 (s, 2H)

68. 3-Acetyl-3-cyclohexylimino-methyl-6-methyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2,4-dion (97)

1,42 g (0,01 Mol) 1 und 2,2 g Cyclohexylisonitril werden 5 Minuten zu lebhaftem Sieden erhitzt. Beim Abkühlen fallen gelbe Nadeln aus. Farblose Kristalle vom Schmp. 176° (aus Isopropanol). Ausbeute 32 % d. Th.

$C_{15}H_{19}N_1O_4$ (277, 30)

Ber. C 65,06 H 6,86 N 5,05

Gef. C 64,72 H 6,63 N 5,02

UV (MeOH): 278, 231 nm

IR: 1730, 1695, 1655, 1600 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 5,48 (s, 1H); 5,40 (s, 1H); 2,33 (s, 3H); 2,0 (s, 3H);
0,8 - 2,0 (m, 11H)

69. 2-Dimethylamino-2-methoxy-5-methyl-2,3-dihydro-furan-3-on (98)

1,42 g (0,01 Mol) 1 und 1,5 g Dimethylformamidacetal werden 90 Minuten auf 110° erhitzt. Während der anschließenden Vakuumdestillation gehen (bei 140° Badtemperatur/0,05 Torr) geringe Mengen eines gelben Öls über, das im Kühler erstarrt. Nach dem Waschen mit Äther farblose Kristalle vom Schmp. 63°. Rote $FeCl_3$ -Reaktion. Ausbeute etwa 10 % d. Th.

$C_8H_{13}N_1O_3$ (171, 17)

Ber. C 56,26 H 7,62 N 8,19

Gef. C 56,43 H 7,52 N 8,02

UV (MeOH): 308, 251 nm

IR: 1710, 1635, 1580 cm^{-1}

NMR: siehe Abbildung

70. 2-Methyl-5,6,7,8-tetrahydro-chromon (99) ⁵⁵⁾

1,42 g (0,01 Mol) 1 und 1,5 g Morpholinocyclohexen-(1) werden 10 Minuten zum schwachen Sieden erhitzt. Nach dieser Zeit ist die Aceton-Entwicklung beendet. Beim Reiben mit einem Glasstab setzt die

Kristallisation ein. Farblose Kristalle vom Schmp. 99° (aus Petrol-äther) (Schmp. d. Lit. $97 - 98^{\circ}$). Ausbeute 42 % d. Th.

$C_{10}H_{12}O_2$ (164, 19)

Ber. C 73,12 H 7,31

Gef. C 73,30 H 7,31

UV (MeOH): 252 nm

IR: 1665, 1620, 1600 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 6,10 (s, 1H); 2,20 (s, 3H); 1,4 - 2,60 (m, 8H)

71. 5,6,7,8-Tetrahydro-chromon-2-carbonsäure-morpholid (100)

Herstellung analog 99 aus 10 und Morpholinocyclohexen-(1). Zur Kristallisation wird der Ansatz mit 4 ml Aceton versetzt und einige Zeit im Kühlschrank aufbewahrt. Farblose Kristalle vom Schmp. 177° (aus Aceton). Ausbeute 38 % d. Th.

$C_{14}H_{17}N_1O_4$ (263, 27)

Ber. C 63,82 H 6,46 N 5,32

Gef. C 63,58 H 6,76 N 5,12

UV (MeOH): 265 nm

IR: 1655, 1630, 1590 cm^{-1}

NMR (MeOD): 6,90 (s, 1H); 2,20 - 3,30 (m, 8H); 1,60 - 2,20 (s, verbreiterte Basis, 8H)

72. 6-Methyl-4-pyron-2,3-dicarbonsäure-dimethylester (101)

1,42 g (0,01 Mol) 1, 2,4 g Piperidinomaleinsäuredimethylester und 3 ml Eisessig werden 1 Stunde auf 110° erhitzt. Die überschüssige Essigsäure wird abdestilliert. Den öligen Rückstand versetzt man mit

5 ml Äther und saugt nach 24stündigem Stehen im Kühlschrank ab. Farblose Kristalle vom Schmp. 143° . Ausbeute 42 % d. Th.

$C_{10}H_{10}O_6$ (226, 18)

Ber. C 53,24 H 4,43

Gef. C 53,34 H 4,55

UV (MeOH): 266 nm

IR: 1730, 1655, 1620 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 6,38 (s, 1H); 4,0 (s, 3H); 3,99 (s, 3H); 2,40 (s, 3H)

73. 4-Pyron-2,3,6-tricarbonsäure-trimethylester (102)

Herstellung analog 101 aus 10 und Piperidinomaleinsäuredimethylester.

Farblose Kristalle vom Schmp. 184° . Ausbeute 34 % d. Th.

$C_{11}H_{10}O_8$ (270, 19)

Ber. C 48,85 H 3,70

Gef. C 48,63 H 3,54

UV (MeOH): 276 nm

IR: 1740, 1725, 1660, 1640 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$): 7,30 (s, 1H); 4,14 (s, 6H); 4,0 (s, 3H)

74. Bis- [2,3-bis-methoxycarbonyl-4-pyron-6-yl] (103)

Herstellung analog 101 aus 2,5 g (0,01 Mol) 4 und 4,8 g Piperidino-maleinsäuredimethylester. Beim Erkalten fallen farblose Kristalle vom Schmp. 310° (Zers.) aus. Ausbeute 58 % d. Th.

$C_{18}H_{14}O_{12}$ (422, 22)

Ber. C 51,18 H 3,32

Gef. C 50,84 H 3,45

UV (MeOH): 315, 227 nm

IR: 1740, 1645, 1620 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 7,18 (s, 2H); 4,0 (s, 6H); 3,84 (s, 6H)

75. 2,6-Dimethyl-1-phenyl-4-pyridon-3-carbonsäuremethylester (104)

1,42 g (0,01 Mol) 1 und 2,05 g (0,01 Mol) β -Anilinocrotonsäure-
äthylester werden 2 Stunden auf 120° erhitzt. Beim Aufbewahren im
Kühlschrank wird der Ansatz kristallin. Farbloses Produkt vom Schmp.
142° (aus Aceton). Ausbeute 11 % d. Th.

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_1\text{O}_3$ (271,29)

Ber. C 70,68 H 6,27 N 5,17

Gef. C 70,48 H 6,10 N 5,09

UV (MeOH): 271 nm

IR: 1750, 1650, 1600 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): 7,0 - 7,65 (m, 5H); 6,38 (s, 1H); 4,15 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$);
2,82 (s, 3H); 2,78 (s, 3H); 1,15(t, 3H, $J=7\text{Hz}$)

76. Acetessigsäureanilid (105)

2 ml 1 und 2 ml Anilin werden 5 Minuten auf 110° erhitzt. Nach dem
Abkühlen gießt man den Ansatz unter Eiskühlung in verd. HCl. Das Roh-
produkt wird aus Xylol umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp.
84° (Schmp. d. Lit. 85°). Blaue FeCl_3 -Reaktion. Ausbeute 87 % d. Th.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_1\text{O}_2$ (177,18)

Ber. C 67,82 H 6,21 N 7,91

Gef. C 67,60 H 6,03 N 8,00

UV (MeOH): 245 nm

IR: 1725, 1668, 1600 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): 9,0 (s, 1H, D_2O); 7,1 - 7,6 (m, 5H); 3,56 (s, 2H);
2,36 (s, 3H)

77. 3-Anilino-1-phenyl-3-maleinimid (107) ^{57, 58}

1,86 g (0,01 Mol) 10 und 3 g Anilin werden 30 Minuten auf 130° erhitzt. Aus der zunächst klaren roten Lösung fallen schon in der Hitze gelbe Kristalle vom Schmp. 239° (mit MeOH gewaschen) aus. (Schmp. d. Lit. $231 - 232^\circ$) Ausbeute 84 % d. Th.

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (264, 25)

Ber. C 72,90 H 4,55 N 10,35

Gef. C 73,01 H 4,52 N 9,99

UV (MeOH): 390 nm

IR: 1710, 1650, 1630 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 10,0 (s, D_2O); 7,2 - 7,7 (s mit verbreiteter Basis, 10H); 5,90 (s); 3,38 (s) Signal 1, 3 und 4 entsprechen in ihrer Intensität 2H der Keto- und Enol-Form

78. 4-Methyl-2,3-dihydro-1H-benzo [b] -1,5-diazepin-2-on (108) ^{59, 60, 61}

1,42 g (0,01 Mol) 1 und 1,3 g o-Phenylendiamin werden 2 - 3 Stunden auf $150 - 160^\circ$ erhitzt. Beim Abkühlen fallen gelbe Kristalle vom Schmp. 150° (aus MeOH/Wasser) aus. (Schmp. d. Lit. 151°) Ausbeute 32 % d. Th.

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_1$ (174, 23)

Ber. C 68,94 H 5,78 N 16,10

Gef. C 68,99 H 5,67 N 16,27

UV (MeOH): 282 nm

IR: 3350, 1670, 1645, 1580 cm^{-1}

NMR: siehe Abbildung

79. Bis- [2,3-dihydro-1H-benzo [b] -1,5-diazepin-2-on-4-yl](110)

1,27 g (0,005 Mol) 4, 1,2 g o-Phenylendiamin und 15 ml tert. Butanol werden 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Der ausgefallene gelbe Niederschlag (FeCl_3 -positiv) wird mit absolutem, mit HCl gesättigtem Äthanol, 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Gelbes Pulver, FeCl_3 -Reaktion negativ. Schmp. 260° (Zers.). Ausbeute 54 % d. Th.

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ (318, 32)

Ber. C 67,96 H 4,40 N 17,65

Gef. C 67,68 H 4,40 N 17,65

UV (MeOH): 367, 247 nm

IR: 3210, 1660, 1610, 1560 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 10,7 (s, 2H, D_2O); 7,2 - 7,6 (s verbreiterte Basis, 8H); 3,6 - 3,8 (s, 4H)

80. 6,6'-Bis-urazil (111)

1,27 g (0,005 Mol) 4 und die 5fache Menge Harnstoff werden vermischt und 90 Minuten auf 140° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die erstarrte Schmelze mit Wasser verrieben (2- bis 3mal) und filtriert. Der hellbraune Rückstand wird zur Reinigung in wenig 6-n-NaOH gelöst und mit conc. HCl wieder ausgefällt. Gelbes Pulver mit Schmp. 360° (Zers.). Ausbeute 46 % d. Th.

$\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_4$ (222, 13)

Ber. C 43,10 H 2,71 N 25,08

Gef. C 42,73 H 2,87 N 24,85

UV (MeOH): nicht lösl.

IR: 3140, 3000, 1640, 1550 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 11,3 (s, 2H, D_2O); 11,0 (s, 2H, D_2O); 6,0 (s, 2H)

81. 6,6'-Bis-(2-thiourazil) (112)

Herstellung analog 111 aus 4 und Thioharnstoff. Hellbraunes Pulver vom Schmp. 380° (Zers.). Ausbeute 32 % d. Th.

$C_8H_6N_4S_2O_2$ (254, 26)

Ber. C 37,80 H 2,37 N 22,03 S 25,2

Gef. C 37,58 H 2,41 N 21,86 S 24,82

UV: (MeOH): nicht lösl.

IR: 3080, 1635, 1560 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 12,00 (s, 4H, D_2O); 5,70 (s, 2H)

82. N-(3-Methoxycarbonyl-3-oxo-propionyl)-thioharnstoff (113)

Herstellung analog 111 aus 10 und Thioharnstoff (110° , 30 Min.). Gelbes Produkt vom Schmp. 163° (aus Xylol). Rote $FeCl_3$ -Reaktion. Ausbeute 56 % d. Th.

$C_6H_8N_2S_1O_4$ (204, 17)

Ber. C 35,30 H 3,91 N 13,70 S 15,68

Gef. C 35,42 H 4,05 N 13,98 S 15,88

UV (MeOH): 333, 281 nm

IR: 3340, 3160, 1730, 1665, 1605 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 11,2 (s, 1H, D_2O); 9,5 (s, 2H, D_2O); 6,36 (s, 1H);
3,80 (s, 3H)

LEBENS LAUF

Michael Jungkenn

geboren am 21. 12. 1943 in Rügenwalde
als Sohn des Kaufmanns Helmut Jungkenn
und seiner Ehefrau Elisabeth, geb.
Zwisler

Schulbildung:

September 1949 - Juli 1953 Volksschule
in Lindau/Bodensee
September 1953 Realgymnasium in Lindau
1955 Institut Montana, Zug, Schweiz
September 1956 Institut auf dem Rosen-
berg, St. Gallen, Schweiz.

Reifeprüfung:

6. März 1963 in St. Gallen

Praktikantenzeit:

1. Oktober 1963 - 30. September 1965
Hirsch-Apotheke, Lindau. Apotheker
Dr. Otto Lindner

Pharmazeutisches Vor-
examen:

1. September 1965

Studium der Pharmazie

SS 1966 - SS 1969 Universität München

Pharmazeutische Prüfung:

15. Oktober 1969

Kandidatenzeit:

17. November - 31. Mai 1970 in der
Löwen-Apotheke in Friedrichshafen

Promotion:

Seit Juni 1970 unter Anleitung von
Herrn Prof. Dr. H.D. Stachel, seit
April 1971 Verwalter einer wissen-
schaftlichen Assistentenstelle

